

METHOD FOR CONTROLLING THE ALERTNESS OF A HUMAN SUBJECT AND A LIGHT SOURCE FOR USE IN THIS METHOD

Publication number: JP2004508106 (T)

Publication date: 2004-03-18

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61N5/06; A61M21/00; A61M21/02; A61N5/06;

A61M21/00; (IPC1-7): A61M21/02; A61N5/06

- European: A61M21/00

Application number: JP20020524561T 20010907

Priority number(s): EP20000203180 20000913; WO2001EP10677 20010907;
GB200000022089 20000908; GB200000025207 20001013

Also published as:

WO/0220079 (A1)

US2003069616 (A1)

ES2266262 (T3)

EP1614441 (A1)

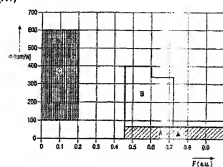
EP1317302 (A1)

more >>

Abstract not available for JP 2004508106 (T)

Abstract of corresponding document: WO 0220079 (A1)

The invention relates to a method for controlling the alertness of a human subject and a light source for use in this method and use of a light source for this method. The method comprises exposure of a human subject during an exposure period to suitable light radiation without substantially influencing the phase of a melatonin cycle. Melatonin is a sleep-hormone that can be used to control the alertness of a human subject. The suitable light radiation being specified by an output fraction of melatonin suppressive radiation (Melatonin Watt/Watt) and light output (lumen/Watt), the output fraction and light output being adjusted to obtain the desired effect on the phase of said cycle.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508106

(P2004-508106A)

(43) 公表日 平成16年3月18日 (2004.3.18)

(51) Int. Cl.⁷

A 61 M 21/02

A 61 N 5/06

F 1

A 61 M 21/00

A 61 N 5/06

3 0 0 A

Z

テーマコード (参考)

4 C 0 8 2

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 54 頁)

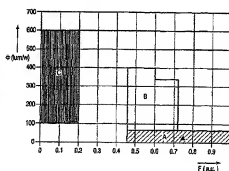
(21) 出願番号	特願2002-524561 (P2002-524561)	(71) 出願人	590000248
(86) (22) 出願日	平成19年9月7日 (2001.9.7)		コーニンクレッカ フィリップス エレク
(85) 翻訳文提出日	平成14年5月8日 (2002.5.8)		トロニクス エヌ ヴィ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/010677		Koninklijke Philips
(87) 国際公開番号	W02002/020079		Electronics N. V.
(87) 国際公開日	平成14年3月14日 (2002.3.14)		オランダ国 5621 ベーアー アイン
(31) 優先権主張番号	0022089.7		ドーフエン フルネヴァウツウェッハ
(32) 優先日	平成12年9月8日 (2000.9.8)		1
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		Greenewoudseweg 1, 5
(31) 優先権主張番号	00203180.5		621 BA Eindhoven, T
(32) 優先日	平成12年9月13日 (2000.9.13)		he Netherlands
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(71) 出願人	502163956
(31) 優先権主張番号	0025207.2		ユニヴァーシティ オブ サリー
(32) 優先日	平成12年10月13日 (2000.10.13)		イギリス国 サリー ジュー2 7エッ
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		クスエイチ ギルドフォード (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人間被験者の注意力の制御方法及びこの方法に使用する光源

(57) 【要約】

本発明は、人間の被験者の注意力を制御する方法、及びこの方法に用いる光源、及びこの方法のための光源の使用に関するものである。この方法は、露光期間中に人間の被験者を、メラトニンサイクルの段階にはほとんど影響することなく、適切な光放射に露光させるステップを具えている。メラトニンは、人間の被験者の注意力を制御するために使用可能な睡眠ホルモンである。適切な光放射は、メラトニン抑制放射の出力比率（メラトニンワット/ワット）及び光出力（ルーメン/ワット）によって指定し、この出力比率及び光出力を調整して、前記サイクルの段階に対する所望の効果をj得る。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくともメラトニン生成及びメラトニン低下の段階を含むメラトニン変化のサイクルを有し、かつ前記サイクルの一段階中に人間の被験者の注意力を制御する方法であって、適切な光放射により、前記メラトニン生成を抑制するかまたは可能にするか、あるいは前記メラトニン低下を刺激することによって、前記人間の被験者の注意力を制御する方法において、この方法が、
露光期間中に人間の被験者を、前記サイクルの段階に及ぼす所望の効果に応じた適切な光放射に露光させるステップを具え、前記所望の効果が、前記メラトニン生成の抑制であるか、または前記メラトニン低下の刺激であるか、あるいは前記サイクルの段階にほとんど影響せずに前記人間の被験者を照射することであり、随意的に、周辺光の放射を遮光しつつ前記露光を行い、そして随意的に、前記適切な光放射のない休止期間を2回の前記露光期間の間に設けて、
前記適切な光放射を、メラトニン抑制放射（メラトニンワット／ワット）の出力比率及び光出力（ルーメン／ワット）によって指定し、前記出力比率及び前記光出力を調整して、前記サイクルの段階に対する所望の効果を得ることを特徴とする人間被験者の注意力の制御方法。

【請求項 2】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット／ワット以上であり、前記光出力が60ルーメン／ワット以下であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット／ワット以上であり、前記光出力が20ルーメン／ワット以下であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット／ワット以上であり、前記光出力が10ルーメン／ワット以下であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット／ワット以上であり、前記光出力が60ルーメン／ワット以上であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット／ワット以上であり、前記光出力が100ルーメン／ワット以上であり、光源が65以上の演色評価数（CRI）を有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.6メラトニンワット／ワット以上であり、前記光出力が100ルーメン／ワット以上であり、光源が65以上の演色評価数（CRI）及び6500K以上の色温度を有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.2メラトニンワット／ワット以下であり、前記光出力が100ルーメン／ワット以上であり、光源がRa≧65なる演色評価数を有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が0.1メラトニンワット／ワット以下であり、前記光出力が100ルーメン／ワット以上であり、光源がRa≧65なる演色評価数を有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記メラトニン抑制放射の出力比率が、0.45メラトニンワット／ワット以上から0.2メラトニンワット／ワット以下に移動するか、あるいはその逆の移動を行い、前記光出力が100ルーメン／ワット以上であり、光源がRa≧65なる演色評価数を有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 11】

前記人間の被験者が受けるべき前記適切な光放射を調整する手段を、フィルタリング手段、パラメータを移動可能な光源、及び調整可能な第1及び第2光源を具えた照明システムから構成される群から選定することを特徴とする請求項1～10のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

脊椎動物の被験者におけるメラトニン生成を抑制する方法において、前記被験者におけるメラトニン生成を抑制するのに有効な480nm未満の波長を有する多量の非紫外光を投与するステップを具えていることを特徴とするメラトニン抑制方法。

【請求項 13】

脊椎動物の被験者における24時間周期を調整する方法において、前記被験者におけるメラトニン生成を抑制するのに有効な480nm未満の波長を有する多量の非紫外光を投与するステップを具えていることを特徴とする24時間周期の調整方法。

【請求項 14】

前記光が、452～454nmの領域内の波長を有することを特徴とする請求項12または13に記載の方法。

【請求項 15】

請求項1～14のいずれかの方法に使用する光源または光源の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、適切な光放射によって人間の被験者の注意力を制御する方法に関するものである。

本発明はさらに、24時間周期のペースメーカーの調整方法に関するものであり、そしてこれらの方法に使用する光源に関するものである。

【0002】

(従来技術)

ここ10年間に、人間光生物学の知識が大幅に増加し、種々の生物学的リズムの制御においては、視覚に加えて、目を通して人間の被験者に当てる光放射が最も重要であるということが明らかになっている。結果的に、光放射は多くの肉体機能に影響するだけでなく、精神的な行動及び気分にも影響する。すべての科学的な証拠は、大部分が、種々の強度の「白色光放射」を目に当てることにもとづくものであり、このことは一般に知られており、例えば米国特許第5,545,192号に記載されている。目を通して当たる光放射に対するメラトニン抑制の視感度が発見によって示され、メラトニン抑制は光放射の投与及びスペクトル組成に依存し、これについてはAnnals New York Academy of Sciences 453 (1985)、376～378ページを参照されたい。メラトニンは1日周期のサイクルを示すホルモンであり、生物学的リズムの段階の指標と考えられている。メラトニンは一般に睡眠ホルモンとして知られ、従って人工的な注意力に影響する。従ってメラトニンサイクルを制御すれば、不注意によって過ちを犯す恐れを減らすことができる。比較的低いメラトニンレベルが注意力を刺激し、比較的高いメラトニンレベルが眠気を増加させる。Annals New York Academy of Sciences 453 (1985)、376～378ページには、約509nmの波長において、メラトニンの抑制が最大視感度を示すことが記述されている。メラトニンの抑制は、自然な1日周期のサイクル内で「暗い」時間に可能であり、従って人工的な照明が利用可能な所のみで可能である。日中はメラトニンレベルが比較的低く、このレベルは夕方に加えて夜間に最高に達し、そして覚醒期間中には次第に日中のレベルまで低下する。24時間社会では、多くの人が夜間に労働及び運転しなければならず、適正かつ安全に行動するために注意しなければならない、そして通常以外の時間に良く眠らなければならない。これらの条件下では、多くの人にとって、例えば自動車事故を起こすような過ちを犯す恐れが増大し、そして／あるいは多くの人が不規則な睡眠行動を強いられる。

【0003】

本発明の目的は、1日のうち通常以外の時間に行動しなければならない人が、過ちを犯す恐れを低減する方法を提供することにある。

【0004】

(発明の開示)

本発明によれば、この目的は、少なくともメラトニンの形成及びメラトニン低下の段階を含むメラトニン変化のサイクルを有し、かつ前記サイクルの一段階中に人間の被験者の注意力を制御する方法であって、適切な光放射により、前記メラトニン生成を抑制するかまたは可能にすることによって、あるいは前記メラトニン低下を刺激することによって、人間の被験者の注意力を制御する方法によって達成され、この方法が、露光期間中に、前記人間の被験者を、前記サイクルの段階における所望の效果に応じた適切な光放射に露光させるステップを具え、前記所望の效果は、前記メラトニンの形成の抑制であるか、あるいは前記メラトニン低下の刺激であるか、あるいは前記サイクルの段階にほとんど影響することなく人間の被験者を照射することであり、随意的に、周辺光の放射を遮光しつつ前記露光を行い、そして随意的に、前記光放射のない休止期間を2回の前記露光期間の間に設けて、

ここで、前記適切な光放射を、メラトニン抑制放射の出力比率（メラトニン ワット/ワット）及び光出力（ルーメン/ワット）によって指定し、この出力比率及び光出力を調整して、前記サイクルの段階における所望の效果を得る。

【0005】

近年の発見では、前の記述とは異なり、暗順応視についての最大視感度は約509 nmの波長において生じるので、メラトニン抑制の視感度は夜間の暗順応視の感度と同様である。驚くべきことには、メラトニン抑制の視感度は、夜間の暗順応視の感度に比べて、より短波長領域に向って移動していることが明らかになっている。網膜内に認識される光受容体の大半が500 nmまたはそれ以上の活性化波長を有するので、短波長がメラトニン抑制に、こうした実質的な影響を有するべきであるということは、特に驚くべきことである。500 nm以下では、認識されている唯一の受容体は青色の（網膜）錐状体であり、これらは420 nmの λ_{max} を有し、これらの受容体は、網膜内の他の部類の光受容体の1%未満に相当する量が存在するに過ぎない。

【0006】

こうした短波長光がメラトニン生成を抑制することが可能であれば、効率が増加するため必要な光が大幅に少なくなるので、特に有利である。これに加えて、最適な波長または波長帯を選択すれば、メラトニン抑制を実行するのに必要な光量を実質的に低減することができ、これにより、無用な輝きまたは強い照明によって生じる視覚の問題を回避することができる。

【0007】

メラトニンは松果腺によって生成されて、適切な求心性の視神経が、松果腺によるメラトニンの生成に影響を有するということが信じられている。特に、短波長光の光源を直接観察している被験者に、メラトニン生成の急激な低下が生じることが示されている。しかし、体の眼以外の部分に光を当てても、被験者のメラトニン抑制に影響し得るという証拠も存在する。従って、本発明の光を眼に当てることが好ましいが、体の他の部分に当てることが考えることが好ましい。これに加えて、完全に拡張した瞳孔については、メラトニンを抑制するための光の投与量は、波長の関数として既知である。

【0008】

短波長光に対する最大視感度は紫外光のすぐ上の領域にあることが、実験によって示されている。紫外光は一般に、約380 nm以下の光放射として受容される。特に、420〜460 nmの領域の光に対して特に高い視感度が存在し、この視感度は波長が長くなると共に下降し、560 nmで効率約0に減少することを出願人は示している。上述したように、本発明は紫外光を含めたより広い領域の波長を考えているが、光の波長は紫外よりも大きい。一般には、被験者への危険を最小にするために、紫外光は避けるべきで

ある。メラトニン抑制の放射を当てるものは、視覚用の光源で構成するか、あるいは別個に追加した光源で構成することができ、あるいはまた他の発光体で構成することができ、例えばTV受信機、読み物、あるいは朝食のテーブル、保護眼鏡（ゴーグル）、日よけ板（バイザー）、人工的な窓で構成することができる。有効なメラトニン抑制またはメラトニン維持のための光放射の多くの応用が、家庭環境、職場、及び交通手段、交通機関で見出される。現在のデータをもとに、光放射のスペクトル分布についてのいくつかの基本的な選別が、次のように分類される：

メラトニン抑制放射、及び適正な作業遂行のために十分な可視光は、例えば受け入れられている標準的な光レベルは少なくとも200ルクス（ルーメン/㎡）の光レベルである。応用は、例えば室内及び屋外の両方の、朝方、夕方、及び夜間を含むシフト労働活動に見出される。

メラトニン抑制放射及び減光した可視光レベル、即ち約10ルクスまたはそれ以下。比較のため、満月光は、1ルクス未満の可視光レベルを意味する。オプションは、夕方及び夜間の運転者、監視者、守衛、及び看護婦である。

メラトニン維持放射及び適正な作業遂行のために十分な可視光。主たる応用は、例えば夕方労働と考えられ、労働後に家庭での良い睡眠を、年輩者に提供する。

【0009】

メラトニン抑制用の放射及び光束のパワースペクトル分布の有効性の推定値は、計算によって得ることができる。計算においては、波長380～740nmのパワースペクトルのみを考慮する。すべてのスペクトルを、380～740nmの範囲のパワースペクトルの総計が1ワットに等しくなるように、次式のように正規化する。

$\Sigma E(\lambda) = 1 \text{ワット}$ 、ここに $\lambda = 380 \sim 740 \text{ nm}$

【0010】

光束及びメラトニンの有効ワット（メラトニンワット）を計算するために、次式を用いる。

光束 $\Phi = 683 \times \Sigma (E(\lambda) \times V(\lambda))$

メラトニンワット $= \Sigma (E(\lambda) \times M(\lambda))$

ここに、 $V(\lambda)$ は視感度光束であり、 $M(\lambda)$ はメラトニン感度である。

定数値683は、555nmの波長を有する1ワットの光によって得られる光束であり、視感度の最大値である。

【0011】

図4に、実験結果から得られた、20～40歳の人についての典型的なメラトニン感度曲線を示す。メラトニン感度は目のレンズの透過率に依存し、そして目の透過率は人間の被験者の年齢に依存するので、光放射によるメラトニン抑制の効率は一般に、人間の被験者の年齢の増加によって低下する。従ってメラトニン有効ワットは次式に従って計算することができる。

メラトニンワット $M_{\text{eff}}(\lambda) := \Sigma (E(\lambda) \times M(\lambda) \times T(\lambda))$

ここに、 $T(\lambda)$ はレンズ透過率である。

図4に、高齢の人（≧60歳）についてのメラトニン感度の典型例を示す。

【0012】

好適例では、方法が、メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット/ワット以上であり、光出力が60ルーメン/ワット以下であることを特徴とする。この方法によってメラトニンを効率的に抑制することができるが、可視光の放射が比較的低出力になる。これらの方法は看護活動に特に適している。しかし、光に対する視感度は人間の年齢に依存し、方法が、メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット/ワット以上であり、光出力が20ルーメン/ワット以下であることを特徴とする具体例が好ましい。この方法は特に、光に対して高感度を有する比較的若年者に用いるのに適しており、メラトニンを効率的に抑制して、可視光放射の出力が非常に低くなる。メラトニン抑制は、非常に少量の可視光/ルーメンのみを生じる光放射、即ち深い（濃く暗い）青色によって得ることができるので、メラトニン抑制放射は、視覚目的の光によって生じる視覚条

件にはほとんど影響しない。これらの方法の応用は、可視光レベルの減光が必要であるが、例えば飛行場の管制室のように、人が注意力を保ち覚醒状態でなければならない活動に見出される。しかし、夜間のトラック運転者用には、照明レベルについてさらに高い要求が与えられ、これらの運転者は、乗車中に注意力を保つと共に、道路上の良好な視界を得なければならない。従ってこの方法は、メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット/ワット以上であり、光出力が10ルーメン/ワット以下であることを特徴とする。10ルーメン/ワット以下の低い光出力は、トラックの運転室内に、トラック運転者の妨害にならないような十分低い照明レベルを、比較的容易に得ることを促進する。これによりトラック運転者が、覚醒状態であると共に道路上の良好な視野を得ることができる。

10

【0013】

人が注意力を保たなければならない、そして比較的単純な作業によってのみ視覚条件が決まる環境では、メラトニン抑制放射を、十分な量の可視光と共に投与することができる。こうした環境の例は、造船所での屋外のコンテナ作業活動であり、この作業は、品目を形状及び/または題目によって区別できることのみを必要とする。これらの環境用の方法の好適例は、メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット/ワット以上であり、光出力が60ルーメン/ワット以上であることを特徴とする。

【0014】

人が注意力を保たなければならない、かつ作業を実行するために良好な色の視覚条件が必要な環境では、メラトニン抑制放射を比較的多量の可視光と共に投与することができる。こうした環境の例はシフト労働、病院内の救急センターである。これらの環境用の方法の好適例は、メラトニン抑制放射の出力比率が0.45メラトニンワット/ワット以上であり、光出力が100ルーメン/ワット以上であり、光源が65以上の演色評価数(CRI)を有することを特徴とする。メラトニン抑制照明方法についての他の例は、学校、大学の教室、図書館、講演会場、会議室におけるものである。好適例では、方法が、メラトニン抑制放射の出力比率が0.6メラトニンワット/ワット以上であり、光出力が100ルーメン/ワット以上であり、光源が65以上の演色評価数(CRI)及び6500K以上の色温度を有することを特徴とする。この方法は、例えば冬季期間におけるように、日中の光を十分に獲得する選択肢を有しない人、あるいはリズムを乱した高齢の人、あるいは月曜の朝に二日酔いの人に適している。この色温度は比較的高く、メラトニン抑制が注意力に及ぼす効果に次ぐ、注意力を支援する心理的效果を有する。0.45メラトニンワット/ワット以上及び100ルーメン/ワット以上の特性を有する光は単一光源によって得ることができるが、代わりの光源の組み合わせによって得ることもできる。これらの組み合わせでは、例えば200ルーメン/ワット以上であり80以上の演色評価数を有する/80低圧水銀放電蛍光灯のような比較的高いルーメン出力を有する第1光源を、例えば0.7メラトニンワット/ワット以上の/0.3低圧水銀放電蛍光灯のような比較的高いメラトニン抑制出力を有する第2光源と組み合わせる。こうした組み合わせは、例えば第1光源のみを有する既存の照明システムに第2光源を追加して、適切な照明放射を得ることを可能にする。こうして得られた照明システムは、適切な光放射を発生して、比較的廉価であるという利点を有する。

20

30

40

【0015】

例えば夕方何時間かの労働が必要であり、かつ睡眠の質を低下させないで翌日過ちを犯す恐れを減減すべき視覚条件の場合には、メラトニンサイクルに比較的小さい程度に影響する光を提供すべきである。これらの応用のために、本発明の方法は、メラトニン抑制放射の出力比率が0.2メラトニンワット/ワット以下であり、光出力が100ルーメン/ワット以上であり、光源が $R_a \geq 65$ の演色評価数を有し、好適にはメラトニン抑制放射の出力比率が0.1メラトニンワット/ワット以下であることを特徴とする。こうした応用は、夜間に短時間起きる人、あるいは例えば家庭で夜間に検査する必要のある人、高齢者及び幼児のある親、老人家庭、病院、療養院について見出される。これらの場合には、「睡眠者」用のメラトニン非抑制光を、作業室/観察室に「観察者」用の警戒光と組

50

み合わせることができる。こうした種類の光は、ベッドのヘッドユニットに随意的に統合した特別な夜間光、ホール、出入口、階段における誘導光とすることができる。

【0016】

好適例では、方法が、メラトニン抑制放射の出力比率を、0.45メラトニンワット/ワットから0.2メラトニンワット/ワットに移動させるか、あるいはその逆にして、光出力が100ルーメン/ワット以上であり、光源が $R_a \geq 65$ の演色評価数を有することを特徴とする。この方法によって、メラトニン抑制放射から非抑制放射への被制御の緩やかな変化を得ることができ、これにより連続的な十分な光を提供して、人が適正に労働することも可能にする。この方法は例えば、短時間ローテーションのシフトで労働する人間の光に用いることができ、結果的に、短期間の抑制光から開始して、非抑制光の期間で終了して、夜間シフト後の容易な寝入りを提供し、生物時計の位相シフトを防止する。この方法は、時刻及び日付に応じたメラトニン非抑制放射から抑制放射への移動を含み、種々の時間帯にわたって旅行する場合、即ち時差の場合に、生物時計を再同期させる応用に用いることができる。

【0017】

100ルーメン/ワット以上の光出力、65以上の演色評価数を有し、0.45メラトニンワット/ワット以上から0.2メラトニンワット/ワット以下への移動が可能な照明システムは単一光源を含むことができるが、代わりに第1及び第2光源を含むことができる。単一光源を含む照明システムの好適例では、この単一光源の出力は、例えばランプ電圧を調整することによって調整可能である。こうした光源の例は、無電極の低圧水銀放電蛍光ランプ（QL）である。第1及び第2光源を含む照明システムの好適例では、この照明システムが、第1光源の使用から第2光源の使用に移行するか、あるいはその逆である。この照明システムでは、第1光源が、例えば0.45メラトニンワット/ワット以上の高圧水銀放電ランプのように比較的高いメラトニン抑制放射出力を有し、第2光源が、例えば0.15メラトニンワット/ワット以下の高圧ナトリウム放電ランプのように比較的低いメラトニン抑制放射出力を有する。両光源とも通常動作中に、200ルーメン/ワット以上の光出力及び65以上の演色評価数（CRI）を有する。

【0018】

あるいはまた、本発明の好適例では、方法が、フィルタリング手段を用いて、人間の被験者に受け入れられる適切な光放射を調整することの特徴とする。この方法によって、メラトニン抑制放射を人間の被験者に投与しつつ、この放射が眼に入る量を所望通りに選択することができる。これにより、同じ環境で、1人の人が自分のメラトニン生成を阻害することによって覚醒状態を保つべきであり、他の人が自分のメラトニン生成を阻害しないような環境において、人が活動することが可能になる。

【0019】

本発明はさらに、光を被験者に投与することによって24時間周期のペースメーカーを調整する方法に関するものである。

【0020】

すべての脊椎動物が、自分の活動において側頭組織を表わす。この方法用に好適な脊椎動物は哺乳類であり、そして一般に、人間を扱うことが特に好適である。例えば、人間は生まれつき昼行性であり、夜間睡眠を取って日中活動する。しかしこうした活動のパターンは固定されたものではなく、この24時間周期のリズムを調整することが可能である。24時間周期のリズムの調整は問題なしでは済まされず、何日かを取って、その間に個人が、24時間軸の変位の大きさ及び関係する個人及び両方に応じて調整しなければならない。この調整中には、個人は通常、所望の睡眠期間中に不眠を表わし、これに伴い、所望の覚醒期間中に眠気を表わす。完全に覚醒している際にも、個人がまだ調整中の場合には、不器用さ及び非効率性がありがちである。

【0021】

人間においては、個人の24時間周期のリズムを決定する原因となる、24時間周期のペースメーカーの調整、あるいは再調整は通常のことである。例えば、シフト労働者、経

線を越えて旅行する人、高齢者及び感情障害を患っている人のすべてが、24時間周期のペースメーカーの再調整の恩恵を受けることができる。一部の動物の学習は、24時間周期システムに影響するのに必要な光のスペクトル組成の生成に指向しているが、人間においては学習は少しか行われていない。単色光の単一照射を用いて、Brainard及びその同僚が、509 nmの光が、448、474、542、576、及び604 nmの光よりも効果的であることを導いている [Ann. N. Y. Acad. Sci., 453 (1985)、376~378ページ]。

【0022】

WO98/51372 (Campbell) には、人間における24時間周期のクロックをリセットする方法を開示しており、この方法は、睡眠中に随意的に、非太陽光を人間の体の眼以外の領域に投与することを用いている。

【0023】

US-A-5176133、US-A-5167228、及びUS-A-5163426 (Czeisler) のすべてに、内因性の24時間周期のペースメーカーの位相及び振幅を、少なくとも36時間の期間にわたって、正確に評価して迅速に変更する方法を記載しており、これは一般に何時間かの明るい光の露光を含んでいる。従来技術が、約509 nmの波長が、メラトニンの生成の抑制に最も有効であることを示している理由は、人間の被験者に対して実験することによるものであった。通常、単一の光の投与を適用して、ベスライン（検出光子エネルギーの最小値）の読取りを得ることなく、メラトニン発現の低減に及ぼす効果を測定していた。

【0024】

被験者に投与する光を好適な周波数に限定する必要がないことは明らかである。しかし、メラトニン抑制を行うために被験者に投与する光において、必要な波長が十分に存在することが重要である。

【0025】

一般に、ほぼ単色光を用いている光源のルクス（照度）レベルは、480 nm未満の波長については、40ルクスまたはそれ以上の領域であるべきである。100、000ルクス（明るい日中の光と等価である）までの一般的なルクスレベルが実現可能であるが、より高いルクスレベルは被験者にとって不快であるだけでなく、生産が高価になり、かつ大量の電力を消費し得る。従って、約60~500ルクスのルクスレベルを提供することが好ましく、70~300ルクスのレベルがより好ましい。適切なレベルは約80~150ルクスであり得る。

【0026】

光の投与の持続時間は、個々人の状態、24時間周期のペースメーカーに対する調整の大きさ、及び所望の結果を含めた多くの要因によって決まる。一般に、光の投与を行わなければ被験者が日中の明るい光に曝されない際に、あるいは際に、メラトニン生成を実行中の時点、実行直前の時点、終了直後の時点での光の投与を行うべきである。生成のピークは一般に01.00~05.00時間である。このピークに至る期間内及びこのピーク中の投与によって、24時間周期のリズムを実質的に前方に移動させることができる。同様に、このピーク後の光の投与によってこのリズムを戻すことができ、これにより、経線を超える旅行、あるいはシフト労働後に続く適応を手助けするために、上記のいずれかの投与を選択することができる。

【0027】

上述のことはガイドラインであり、他の療法が、経線を超える旅行者あるいはシフト労働者の24時間周期のリズムを補償すべく、より良好に作用し得る。他の条件を、被験者または責任ある臨床医のいずれかが適切と考えるものとして取り扱うことができる。例えば多くの人が冬季期間中に、季節的な感情障害 (SAD) を体験する。本発明は理論によって限定されるものではないが、これらの人は、これらの期間中に十分な直射日光を体験しないか、あるいはこれらの月間中に存在する日射の量に十分敏感でないかのいずれかであるか、あるいはこれらの人の24時間周期のリズムは、強固さが不十分であり、このため

冬季月間中に規定から外れるか、あるいは異常に長いまたは遅延しているかのいずれかである、ということがありがちなことである。理由が何であれ、日中の時間中、特に朝方及び夕方における、本発明の補充的な光は、被験者の24時間周期のリズムを再規定して、障害を緩和する。

【0028】

注目すべきことには、本発明は特に高齢者にも有用である。高齢者の24時間周期は、通常は強固さが少なく、夜間に実質的な覚醒期間があり、日中に眠気を催す期間がある。

【0029】

高齢者においては、短い波長に対する受容性は、レンズ及び角膜の加齢効果によって低減される。このため、本発明によれば、短波長放射のレベルを強調した療法は、高齢者における4時間周期のリズムを再規定して強化し、これにより高齢者がより通常の生活を送ることを可能にする。高齢患者用の療法は、SADを患っている人用の療法と類似しているが、通常は光の強度がより高く、このためルクスレベルが200～1000ルクスであり、より通常的には200～600ルクスであり、約400ルクスまでを採用することが有用であり得る。通常の日中時間のほとんどの間に、高齢者の周辺で短波長の光を配置する所では、好適な範囲の下限のルクスレベルを採用することができる。適切なレベルは、例えば介護者が容易に定めることができる。

【0030】

盲目者も、直接眼に当てた光か、あるいは体の他の部分に当てた光のいずれかによって、本発明の恩恵を受けることができる。療法が、問題とする患者の性質に大きく依存することは明らかである。

【0031】

本発明では紫外との境界領域の波長を想定しているが、上述したように、光の波長は紫外より大きい。

【0032】

ここで本発明を、以下の非限定的な例によって例示する。

【0033】

(例)

被験者毎の個々人の流束量応答曲線について、単色光の波長が確立される。これらの波長は、まず光療法毎のベースライン（検出光子エネルギーの最小値）を測定し、そして所定波長の異なる量の光を被験者に指定時間投与することによって、検討する波長毎の投与応答曲線の確立を可能にする。このことは、各投与流束量応答曲線からED₅₀の読取りを得ることを可能にする。このことより出願人は、メラトニン生成を抑制するために有効な波長は、想定した400～460 nmの領域よりも実質的に小さいことを確立した。

【0034】

A) (方法)

波長の検討は検討時間内に行い、各検討時間は連続する3夜から構成される。最初の夜はベースラインの夜であり、続く2夜は露光の夜である。合計で、12回の検討時間を施行し、各被験者が1回～6回の検討時間を完了した。連続して施行する3回または4回の検討時間が、検討期間をなす。

【表1】

10

20

30

40

夜間の検討	19:00~07:00
検討時間	3夜連続の検討 第1夜-ベースライン 第2夜-光療法1 第3夜-光療法2
検討期間	毎週あるいは隔週の3、4回連続した検討時間

10

【0035】

22人の被験者（女4人、男18人）を選択し、年齢は18~45歳であり（平均±SD（標準偏差）=27±7歳）である。被験者は、少量の鎮痛剤あるいは経口避妊薬以外は投薬中でない健康な成人である。

試験前の3日間は被験者に、通常の睡眠-覚醒サイクルを保ち、そして23:00に床に就いて07:00に起床することを要求した。

【0036】

20

（夜間の検討）

試験プロトコル（詳細プラン）は19:00に開始する。被験者の前腕に内在型の套管（カニューレ）を配置した。21:00から23:00までは、被験者を減光（<10ルクス）状態においた。光療法の90分前に、一滴の瞳孔拡張薬Mimins Tropicamide 0.5%（Chauvin pharmaceuticals, Romford, UK）を各眼に滴下した。瞳孔拡張薬をさした直後に、被験者にアイマスクを装着して、半横臥の位置になることを要求した。23:00に室内灯を消灯して、被験者全員が半横臥の位置になって、アイマスクを装着して完全な暗黒状態になった。

【0037】

23:30~02:30の間の一定時間に、被験者に30分間の光療法を行った。光療法の時間は、メラトニン生成のピークの前の、内因性の（自然な）メラトニンリズムの立上りの傾斜上に生じるように個別化する。

瞳孔拡張薬の投与の直前の90分以内に血液サンプルを採取し、そして15分間の間隔において、露光の15分前から消灯の1時間後までの間に採取し、そして30分間の間隔において最終サンプルを採取した。血液サンプルはリチウムヘパリン管内に収集し、3000rpmで10分間遠心分離した。プラズマを分離して、分析試験するまで-20℃で保存した。

【0038】

23:30~02:30の間の種々の時間に、3~7人の被験者に、異なる光療法を30分間行った。被験者に、頭部を光（赤外）の球体内に置いて、あごをあご台に置いて頭へヘッドバンドを当てることによって、適正な位置になることを要求した。あご台を調整して、これにより個々人の眼を中心線のレベルに位置付けた。被験者に、眼を開いたままにして視線を前記球体の後方の中心に目印付けた点に固定するように要求した。

【0039】

光療法の概要を、以下の表2に示す。

光療法のために、被験者は頭部を直径45cmの球体（Apollo Lighting, Leeds, UK）内に置いた。この球面は、被験者の頭部を収容するための切り取り開口部を有する。この球体の内側は8層の白色反射塗料（Kodak White Reflective Coating, Integra Biosciences Ltd., Letchworth, Hertfordshire, UK）でコーティングして、

50

96%の反射面を提供した。調整可能なあご台は自家製であり、反射コーティングを塗布した。このあご台は前記ヘッドバンドと共に、前記球体に適合させた。

【表2】

波長 (nm)	放射照度 ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$)	被験者数 (N)
424	1.9	6
	2.8	6
	4.5	6
	9.0	6
	11	5
456	2.0	5
	4.0	5
	8.0	5
	29	4
472	1.8	6
	2.8	7
	4.1	6
	9.0	6
	14	6
	22	6
496	31	5
	3.0	4
	6.5	7
	13	6
	18	6
	26	5
520	30	5
	0.7	3
	1.8	6
	3.3	3
	4.1	5
	7.0	7
	16	6
	27	5
	41	6
548	65	5
	7.2	5
	14	5
	26	3
	52	3
白色	65	5
	2.2	3
	3.9	6
	6.6	4
	7.2	5
	91	8

10

20

30

40

50

【0040】

この光球体は、瞳孔を拡張した個々人に、網膜全体の一様な照射を提供する。前記球体を光ファイバケーブルによって照射して、このケーブルはドームの頂上に 20° の角度で取り付ける。このケーブルを光源に接続して、この光源はメタルハライドアークランプ (Enlightened Technologies Associates Inc., Fairfax, VA, USA) によって提供した。

【0041】

実験では、4つの異なる光箱を用いた。光箱A及びBは、Welch-Alllynが開発した21ワット (W) の小型金属ハライドアークランプを使用した。光箱C及びDは、Welch-Alllynが開発した50Wの小型金属ハライドアークランプを使用した。各光箱は、前記光源と前記光ファイバケーブルとの間に熱反射鏡を具えて、紫外 (UV) 及び赤外 (IR) 放射をフィルタリングして除去する (Enlightened Technologies Associates Inc., Fairfax, VA, USA) 。

【0042】

後の実験 (検討時間17~20) では、より強い光放射照度を必要とし、入力ポートを適応させることによって、2個の光箱からの2本の光ファイバケーブルを1個の球体に供給する。

【0043】

すべての光源が、UV放射計 (UVP Inc., San Gabriel, CA, USA) で試験した際にUV放出を示さなかった。これらの光源は、電磁界 (EMF) 発生についても試験した。すべての光療法条件において、 $0.1 \mu\text{T}$ の背景EMFレベルより大きいEMFを示さなかった。

【0044】

6つの異なる最大透過波長 (λ_{max}) 430nm、460nm、480nm、500nm、及び560nmの単色フィルタ (半値幅 $\lambda_{1/2} = 10$) (Coherent Ealing, Watford, Herts, UK) を、前記球体の入力ポートに配置した。Kodak Wratten の中性濃度フィルタ (Richard Frankfurt, Croydon, Surrey, UK) の組み合わせを用いて、単色光の強度を調整し、これらのフィルタも球体の入力ポートにおける、光プローブと球体との間に配置した。

【0045】

光源の設定は、単色光のスペクトル品質を少し変化させて、分光光度計 (Spectra scan 650 portable, Photoresearch, Chadsworth, CA, USA) によって、実際の波長が眼のレベルにあることを確認した。これらの波長の λ_{max} は、424nm、456nm、472nm、496nm、520nm、及び548nm ($\lambda_{1/2}$ が5~13nm) であった。

【0046】

携帯放射計 (Macam Photometrics Ltd., Livingstone, Scotland, UK) を用いて、被験者の眼の所で光を測定した。なお検出器を垂直に立てても、放射照度は変化しなかった。そして $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ で測定した放射照度を、以下に記述する計算によって光子数に変換した。

【0047】

単色光のスペクトル特性も被験者の眼のレベルで測定して、フィルタを通した各波長の光の%透過率を特定した。このことを行って、これにより、球体あるいは光ファイバケーブルがフィルタのスペクトル特性を変化させた場合には、このことを光子計算において説明できるようにした。

【0048】

所定放射照度の単色光における光子数を計算するために、測定した放射照度及びナノメートル (波長) 毎の光のエネルギー/光子を用いた。

10

20

30

40

50

光子/cm²/s = 放射照度 (μW/cm²) / 各波長における1光子のエネルギー
 【0049】

例えば500nmの光の1光子のエネルギーは、次式によって計算することができる。

$$E = h \nu$$

$$h = \text{プランクの定数} (6.625 \times 10^{-34} \text{ W/s}^2)$$

$$\nu = \text{波長 } C/\lambda \text{ の周波数 (光速 } (C) = 3.00 \times 10^{17} \text{ nm/s) } / \lambda$$

【0050】

従って、3μW/cm²の500nmの光を測定した場合には、光子数は次式のように計算する。

まず、この光の1光子におけるエネルギーを計算する。

$$E = h \nu \quad (\nu = C/\lambda)$$

$$E = (6.625 \times 10^{-34} \text{ W/s}^2) \times (3.00 \times 10^{17} \text{ nm/s}) / 500 \text{ nm}$$

$$E = 3.975 \times 10^{-13} \mu\text{W/光子/s}$$

これにより、3μW/cm²の放射照度では、

$$\text{光子数/cm}^2/\text{s} = (3\mu\text{W/cm}^2) / (3.975 \times 10^{-13} \mu\text{W/光子/s})$$

$$= 7.5 \times 10^{12} \text{ 光子/cm}^2/\text{s}$$

【0051】

30分間の露光で与えられる光子の総数を計算するために、合計の秒数を計算して、これは30×60=1800秒となる。

$$\text{光子の総数} = (7.5 \times 10^{12} \text{ 光子/cm}^2/\text{s}) \times (1800)$$

$$= 1.35 \times 10^{16} \text{ 光子/cm}^2$$

【0052】

単色フィルタ毎の%透過率は、製造者が提供している。総光子数は、波長10nm毎に透過した光子/cm²を加算することによって計算した。例えば500nmのフィルタが、500nmにおいて50%を透過させて、490nmにおいて1%を透過させて、510nmにおいて1%を透過させる場合には、96%の500nmと2%の490nm及び510nmから構成される測定光の光子数を計算するために、上述したように光子/cm²/sを計算して、実際の%透過率を乗算する。そして波長10nm毎の光子/cm²/sを総計して、測定した放射照度についての光子/cm²/sの総数を求める。この値は、露光の持続時間について修正する。すべての計算について、実際に測定した光子を用いた。

【0053】

プラズマメマトニンレベルは、直接的なRIA（放射線免疫検定法）によって測定する。各検討時間についての被験者毎のすべてのプラズマサンプルを、同一の検定法で測定した。夜の順列（即ち23:00のn1、n2、n3、そして3夜すべてについて次の時点）において、サンプルを分析試験して、測定上の分析ゆらぎの影響を最小化した。RIA計算プログラムによって、拘束または自由の合計カウント数のパーセント割合を特定し、そしてこれらの数を、既知のメマトニン基準の濃度の関数としてプロットした。各基準点を通してのように平滑曲線を当てはめて、未知サンプルの濃度をこの曲線から特定した。

【0054】

データ分析

各光療法について個人毎に、各時点、対応するベースライン時点のパーセント割合として表現した。検討した各放射照度において、各時点毎に個人毎のデータを平均した。学生被験者の対照試験によって、ベースラインの夜と光療法の夜との大幅な違いを、各時点において確認調査した。これらのデータは、最大のメマトニン抑制が、光を当て始めた約30～45分後に生じることを示している。従って、メマトニン抑制の計算において、これら2つの時点を用いた。

【0055】

プラズマメマトニンの光誘導抑制は、個人毎に、光療法の夜(N2)における、光を当

10

20

30

40

50

て始めた30分後と45分後の時点の平均を、ベースラインの夜(N1)における同じ値と比較することによって、次式のように計算した。

$$\% \text{メラトニン抑制} = (N1(\text{mean } 30 + 45 \text{ mins}) - N2(\text{mean } 30 + 45 \text{ mins})) / N1(\text{mean } 30 + 45 \text{ mins})$$

ここにmean 30 + 45 minsは30分後と45分後の平均を表わす。

【0056】

同じ光療法を受けたすべての被験者からのデータを平均した(算術平均)。個々のデータは対数変換して平均した。これらの値を再変換して、相乗平均±分散を求めた。

【0057】

照射応答曲線を当てはめた。波長毎に放射照度応答曲線をプロットした(%メラトニン抑制に対する光子/cm²)。下記の4パラメータのロジスティック方程式を用いて、最もよく合う曲線を作成した。

$$y = (a - c) / (1 + (x/b)^d) + c$$

y=%メラトニン抑制

a=放射照度(I)=0の際の応答

c=(I)が最大の際の応答

x=光子の合計数

b=半飽和の応答

d=線の傾き

【0058】

B) 結果

本発明の方法は以下の図面を参照した説明によって明らかになる。

ゼロ放射照度(a)(図1)に対する応答として0を用いて、4パラメータのロジスティック方程式を用いた放射照度応答曲線を波長毎に構成した。一連の値を用いて最大応答(c)を求めて、傾き(d)を固定して、これらの計算に左右されないようにした。最大応答を70に固定すると(r値≧99)、データに最もよく合う曲線が達成された。傾きは1.5に固定した。従って、この最大値において用いた方程式は次式のようになる。

$$\text{測定及び計算した抑制} = (0 - 70) / (1 + (I/\sigma)^{1.5}) + 70$$

ここに、I=光子の総数

σ=半飽和定数

【0059】

波長毎の、当てはめた線から計算した50%最大感度(σ)は、424nmの光で1.86×10¹⁶光子/cm²、456nmで1.79×10¹⁶光子/cm²、472nmで2.29×10¹⁶光子/cm²、496nmで3.60×10¹⁶光子/cm²、520nmで4.23×10¹⁶光子/cm²、そして548nmで1.49×10¹⁷光子/cm²であった。そしてこれらのデータを、456nmに対して相対的にプロットした(図2)。

【0060】

そして、4つの既知の光受容体についてのDartnallのモノグラムを用いて作成したモノグラムを用いて、作用スペクトル(図2)に線を当てはめた。桿状(500nm)受容体、青色(420nm)錐状体、緑色(535nm)錐状体、及び赤色(560nm)錐状体用の個別のモノグラムを作成して、異なる割り当て量の組み合わせを用いて、観測したメラトニン抑制作用スペクトルに整合させた。65%の青色錐状体と35%の桿状受容体を用いて、最良の当てはめが得られた(図3)。

【0061】

その結果は、既知の光受容体については、メラトニンの抑制においては、青色錐状体(λ_{max} 420nm)が最大に関与していることを示している。424nmの光と比べれば、等価な抑制を行うためには、496nmの光(桿状受容体のλ_{max})の約2倍の光指数を必要とする。同じ効果をもたらすためには、520nmの波長の光の2.2倍以上の光子数を必要とする。同じ効果のためには、548nmの範囲の光の約8倍以上

の光子数を必要とし、このことは、この系では赤色錐状体が最小の影響を有することを暗示している。

【0062】

図4aに、感度のグラフを相対目盛上に示し、即ち独立した感度のグラフ毎に最大値を1に設定し、これらは夜間の暗順応視（グラフC）、通常色の明順応視（グラフD）であり、そしてレンズ透過率向きに修正したメラトニン抑制を、若年者（20～40歳、グラフA）及び高齢者（≧60歳、グラフB）について示す。図4aは明らかに、メラトニン抑制の感度が、明順応視の感度と比べて、そして暗順応視の感度と比べても、より短波長の方に移動していることを示している。メラトニン抑制の感度は400～460nmでピークに達し、560nmで効率が約0に低下し、そして560nmの波長は、明順応視が最大感度になる555nmに近い。明順応視（視感度束）は、555nmの波長を有する1Wの光によって得られる683ルーメンの値を有する。図4aはさらに、高齢者の眼によるメラトニン抑制の感度が大幅に低下し、そして最大感度がより長波長の方に移動し、即ち約475nmまで移動していることを示している。

【0063】

図4bに、メラトニン抑制の度合いと、30分間の露光時間についての放射密度（ W/m^2 ）との関係を示す。500nmの波長についての曲線を示し、他の波長に対する依存性も同様であり、420～490nmについては曲線がより低い放射密度の方に移動し、510～560nmについてはより高い放射密度の方に移動している。十分拡張した瞳孔の場合には、約0.08 W/m^2 で約50%のメラトニン抑制が発生している。

【0064】

図5に、メラトニンサイクル上で種々の所望の効果を達成するのに適した放射の領域を有する図を示す。3つの領域、即ちA、B、及びCを区別してある。領域Aでは光が、60ルーメン/ワット未満、さらには20ルーメン/ワット未満の低い照明レベルで、0.45メラトニンワット/ワットを超える非常に高いメラトニン抑制をもたらす。領域Bでは光が、許容しうる照明レベルから高い照明レベルまで、高いメラトニン抑制をもたらす。この領域Bについての主な特性は、60ルーメン/ワット以上で0.45メラトニンワット/ワット以上である。白色、準白色光源と有色光源との分割を行うことができる。基本的な利点は、より良好な照明条件で、領域Aとはほとんど同じメラトニン抑制能力が得られることである。領域Cでは光が、高い照明レベルで低いメラトニン抑制をもたらす。領域Cについての主な特性は、100ルーメン/ワット以上の種々の値で、0.2メラトニンワット/ワット未満（及び/またはそれぞれが0.1メラトニンワット/ワット以下）である。またこの領域では、白色、準白色光源と有色光源とを区別することができる。

【0065】

本発明による方法で人間の被験者を取り扱うために、この方法は概ね次のステップを具えることができる。

人間の被験者のサイクルの段階を特定するステップ；

人間の被験者のサイクルに及ぼす所望の効果を推定するステップ；

周囲光の放射が人間の被験者の周期的なメラトニン変化に及ぼす効果を特定するステップ；

メラトニン生成を抑制または許容するか、あるいはメラトニン低下を刺激するための所望の光放射（スペクトル、強度、露光期間、及び休止期間）を特定して、それぞれ前記領域A、B、またはCのうちの1つによる光放射出力を有する光源を選択するステップ；

露光期間中に人間の被験者を、随意的に周辺光の放射を遮蔽しつつ、前記サイクルにほとんど影響しない適切な光放射に露光させて、前記適切な光放射を、メラトニン抑制放射の出力比率（メラトニンワット/ワット）及び光出力（ルーメン/ワット）によって指定して、前記出力比率及び前記光出力を調整して、前記サイクルの段階に及ぼす所望の効果をj得るステップ；

【0066】

図6に、15ワットの公称電力を有するシステムの一部である低圧水銀放電ランプの発光

スペクトルを示し、この電力の約20%が有効に放射に変換されて、このランプはSPB ($E u^{2+}$ で活性化したストロンチウムピロリン酸テトラエチル) の内部コーティングを有する。通常、このランプはコピーに用いる。しかし、ランプの発光スペクトルが約420 nm でピークに達し、これはメラトニン抑制の感度の最大かあるいはそれに近い所なので、このランプは本発明による方法で用いるのに非常に適している。このランプは低い照明レベルでメラトニンを抑制するのに非常に適しているため、このランプは本発明による方法において有効に使用可能である。(暗い) 休止期間、即ち約30分間のランプを不動作にする期間を伴って30分間の露光時間を人間の被験者に適用する際に、この方法を有効に用いることができる。この方法の応用は、例えば飛行場の管制室あるいは夜間のトラック運転者にとっての運転室またはトラックのように、低い照明レベルを必要とするが、人が注意力及び覚醒を保たなければならないことを要求する活動に見出すことができる。トラックの運転室に、前記ランプを具えた前記15 Wのシステムを設けた際には、運転室内では、約3ルクスの照明レベル及び約0.08 W/m² のメラトニン抑制放射強度が得られる。3ルクスの放射レベルは、減光した照明レベルに相当する。約0.08 W/m² のメラトニン抑制放射強度は、約50%のメラトニンの抑制に適した値である。このランプの発光スペクトルは、図6に示すように幾分不所望な放射を有する。このランプは、紫外領域、即ち380 nmより短波長の領域に不所望な放射を有し、そして青緑色の領域より上に、即ち540 nmより長波長の所に、わずかながら不所望な放射を有する。この不所望な放射は、適切なフィルタを用いて比較的簡単に除去することができる。例えば、青緑色の領域の上の発光によって生じる照明レベルは、例えば約510 nmに帯域端を有する吸収フィルタによって非常に簡単に低減させることができる。このフィルタによって、照明レベルを約1ルクスまで低下させて、これはトラック運転室に適した照明レベルである。このフィルタは、メラトニンワット/ワットを比較的少ししか低減させない。

【0067】

図7に、「白色」高圧ナトリウム放電ランプA及びBの発光スペクトルを示し、それぞれフィルタ無し(グラフA)及びフィルタ付き(グラフB)である。このフィルタは、460 nmに吸収端を有する一般的に入手可能な吸収フィルタである。フィルタ付きのランプ、即ちランプBは、メラトニン抑制放射の出力比率が約0.09メラトニンワット/ワットである適切な光放射を有する。フィルタ無しのランプ、即ちランプAは、大幅に高いメラトニン抑制放射の出力比率を有し、このことは、このランプの、特に400~475 nmの波長領域、即ちメラトニン抑制の感度のおよそ最大における大幅に強い発光より明らかである。ランプA及びランプB共に卓越した演色評価数CRI \geq 80、及び220ルーメン/ワットを超える効率を有する。特にランプBは、視覚条件が必要であり、かつ睡眠の質を低下させるべきでない場合に適している。応用は、夜間に短時間起きる人、あるいは夜間に検査する必要のある人、例えば家庭における高齢者及び幼児のある親、老人家庭、病院、療養院に見出すことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】4パラメータのロジスティック式を用いた放射照度の応答曲線である。

【図2】50%計算の最大視感度(σ)を、456 nmと相対的に波長毎にプロットしたもの、即ち活動スペクトルである。

【図3】図2の活動スペクトルの最良の近似曲線である。

【図4】4aは、メラトニン抑制の相対尺度上で、波長依存性Iを、若者について(グラフA)、レンズ矯正したより年長の人について(グラフB)示し、そして暗順応視(グラフC)及び明順応視(グラフD)を示す図であり、4bは、 500×10^{-6} (=500 nm)の波長での放射密度(W/m²)に応じた相対尺度上で、メラトニン抑制Sの度合いを示す図である。

【図5】被験者の意識を制御するための適切な放射の主領域A、B、及びCを有する図を示し、x軸は1W当りのメラトニンワットの率Fを表わし、y軸は1W当りの光束を表わし、三角形は/0.3-低圧水銀放電ランプを表わす。

【図6】低照明レベルのメラトニンを抑制用の低圧水銀放電ランプの発光スペクトルを示

す図であり、x軸は波長 λ を表わし、y軸は相対発光強度 E を表わす。

【図7】フィルタ無し（グラフA）及びフィルタ付き（グラフB）の「白色」高圧ナトリウム放電ランプの発光スペクトルを示す図であり、x軸は波長 λ を表わし、y軸は相対発光強度 E を表わす。

【図1】

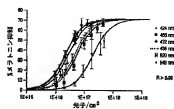


FIG. 1

【図2】

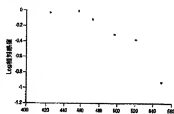


FIG. 2

【図3】

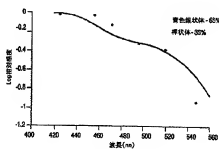
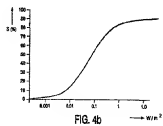
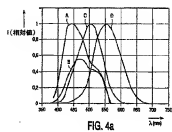
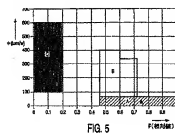


FIG. 3

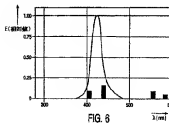
【図 4】



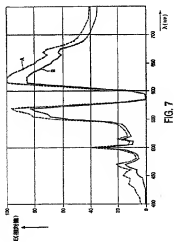
【図 5】



【図 6】



【図 7】



WO 02/20079 A1



— exactly as otherwise from passage for this first page and
carefully open request from the National Bureau

for two letter code and other abbreviations, refer to the "Total
and 1945 and 1946 and 1947" "signing" and the sign-
ing of each regular issue of the JCT Gazette.

WO 02/06079

PC779P01/05677

Method for controlling the alertness of a human subject and a light source for use in this method

The invention relates to a method for controlling the alertness of a human subject via suitable light radiation.

The invention further relates to a method of adjustment of the circadian pacemaker and to a light source for use in these methods.

- 5 In the last decade the knowledge of human photobiology is increased tremendously and has made clear that light radiation that is administered to the human subject through the eye -in addition to vision- is of major importance in controlling a variety of biological rhythms. Consequently light radiation has influence not only on many physical body functions but also on mental performance and mood. All scientific evidence is for the major part based on administering "white light radiation" of various intensities to the eye, this is generally known and for example described in US-5,545,192. Findings show a sensitivity of melatonin suppression for light radiation administered through the eye, the melatonin suppression being dependent on dose and spectral composition of the light radiation, see *Annals New York Academy of Sciences* 453 (1985), p.376-378. Melatonin is a hormone which shows a daily cycle and is considered as a marker of the phase of the biological rhythms. Melatonin is generally known as a sleeping hormone that influences the alertness of the human subject. Hence, when the melatonin cycle is controlled, the risk on making mistakes because of lack of alertness is decreased. A relatively low melatonin level stimulates alertness, a relatively high melatonin level increases sleepiness. *Annals New York Academy of Sciences* 453 (1985), p.375-378, states that the suppression of melatonin shows a highest sensitivity at a wavelength of about 509 nm. Suppressing melatonin is in the natural daily cycle possible in the "dark" hours, so where there is only artificial illumination available. During daytime the melatonin level is relatively low, the level increases in the evening, and reaches a maximum at night and decreases gradually to the level during daytime, in the wake up period. In a 24-hour society many people have to work and drive at night and be alert to perform well and safe, and to sleep well at abnormal hours. Under these conditions many people run an exhausted risk on making mistakes, for example causing car accidents, and/or are likely to suffer from a disturbed sleeping behaviour.

CONFIRMATION COPY

WO 02/10679

2

PCT/JP01/0677

It is an object of the invention to provide a method via which the risk on making mistakes of people that have to function at abnormal hours during the day is reduced.

- According to the invention, this object is achieved via a method for controlling the alertness of a human subject via suitable light radiation, the human subject having a cycle of melatonin variation involving at least phases of a melatonin build-up and a melatonin degradation and being in a phase of said cycle, by suppressing or allowing said melatonin build-up or by stimulating said melatonin degradation, the method comprising the step of: exposing the human subject during an exposure period to the suitable light radiation in dependence of a desired effect on the phase of said cycle, said desired effect being the suppression of said melatonin build-up or being the stimulation of said melatonin degradation or being illumination of the human subject without substantially influencing the phase of said cycle, optionally while screening of ambient light radiation and optionally with interval periods without said suitable light radiation in-between two exposure periods, wherein the suitable light radiation is specified by an output fraction of melatonin suppressive radiation (Melatonin Watt/Watt) and light output (lumens/Watt), the output fraction and light output being adjusted to obtain the desired effect on the phase of said cycle.

- Recent findings deviate from earlier statements that the sensitivity of melatonin suppression would be similar to scotopic night-vision sensitivity, as the maximum sensitivity for scotopic vision is at a wavelength of about 509 nm. Surprisingly, it appeared that the melatonin suppression sensitivity, compared with the scotopic night vision sensitivity, is shifted towards a shorter wavelength region. It is particularly surprising that short wavelengths should have such a substantial effect on the melatonin suppression as the vast majority of recognized light receptors in the retina have activation wavelengths of 500 nm or greater. Below 500 nm, the only recognized receptors are the blue cones, which have a λ_{max} of 430 nm, and these are present in humans corresponding to less than 1% of any other family of light receptors in the retina.

- It is particularly advantageous that such short wavelength light is able to suppress melatonin production at considerably low light is required, owing to its increased efficacy. In addition, the amount of light that is necessary to effect melatonin suppression can be substantially reduced if the optimal wavelength, or band of wavelengths, is selected, thereby avoiding any problems with night blindness by undue glare or intense illumination.

WO 02/0679

3

PCT/EP01/0677

Melatonin is produced by the pineal gland, and it is believed that appropriate afferent optical nerves have an effect on the production of melatonin by the pineal gland. In particular, it is demonstrated that subjects directly observing a source of short wavelength light experience an acute reduction in the production of melatonin. However, there is also evidence that administration of light to non-ocular parts of the body can also affect the melatonin suppression of the subject. Accordingly, it is preferred that the light of the present invention is administered externally, but it will be appreciated that administration to other parts of the body is also envisaged. Besides, the doses to suppress melatonin as a function of the wavelength are known for fully dilated pupils.

- 10 The experiments demonstrate that the greatest sensitivity to short wavelength light is in the region just above the ultraviolet. Ultraviolet is generally accepted as being light radiation below about 380 nm. In particular, we have shown that there is particularly high sensitivity to light in the region of 420 - 460 nm, and this sensitivity falls off with higher wavelengths, with decreasing efficacy to about zero at 560 nm. As noted above, the wavelength of the light is greater than ultraviolet, although the present invention envisages wavelengths in the broader region with ultraviolet. In general, though, ultraviolet light should be avoided, in order to minimise risk to the subject. Administering melatonin suppressive radiation can be integrated in light sources for vision, or in separate additional "light" sources, or even broadcast tables, goggles, visors, artificial windows. Many applications of light radiation for effective melatonin suppression or melatonin maintenance are detailed in the home environment, the working place and in traffic and transportation. On basis of the present data several basic options for spectral distributions of the light radiation are distinguished:

- 25 - Melatonin suppressive radiation and sufficient visible light for correct task performance, for example an assigned standard light level is a light level of at least 200 lux (lux means lumen/m^2). Applications are found for example in the shift work activities, including morning, evening and night shifts both indoor and outdoor.
- 30 - Melatonin suppressive radiation and dim visible light level, i.e. about 1.0 lux, or less. For comparison, full moon light means a visible light level of less than 1 lux. Options are in evening and night for example for drivers, surveillance, growth, and so on.
- Melatonin maintaining radiation and sufficient visible light for correct task performance. Major applications are expected for example in evening work and providing the conditions for good quality sleep afterwards for elderly people at home.

WO 02/2679

4

PCT/JP00/09677

An estimation of the effectiveness of spectral power distributions of the radiation for melatonin suppression and luminous flux is obtainable via calculations. In the calculations only the spectral power is considered between wavelengths 380-740nm. All spectra are normalised in such way that the sum of the spectral power in the range 380-740 nm is equal to one Watt. In formulae:

$$\sum B(\lambda) = 1 \text{ Watt} \quad \text{wherein } \lambda = 380-740 \text{ nm.}$$

To calculate the luminous flux and the melatonin effective Watts (melatonin Watts) the following formulae have been used:

$$\text{Luminous flux } \Phi = 683 \cdot \sum (B(\lambda) \cdot V(\lambda))$$

$$\text{Melatonin Watts} = \sum (B(\lambda) \cdot M(\lambda))$$

In which:

$V(\lambda)$ is the eye sensitivity flux;

$M(\lambda)$ is the melatonin sensitivity;

The constant value of 683 is the luminous flux obtained by 1 Watt of light having a wavelength of 555 nm, being the maximum of the eye sensitivity.

Figure 4 shows a typical melatonin sensitivity curve for people in the age of 20-40 years as obtained from experimental results. As the melatonin sensitivity is also dependent on the transmission of the lens of the eye, which on its turn is dependent on the age of the human subject, the efficiency of melatonin suppression via light radiation generally decreases by increasing age of the human subject. The melatonin effective Watts can thus be calculated according to

$$\text{Melatonin Watts } M_{\text{eff}}(\lambda) = \sum (B(\lambda) \cdot M(\lambda) \cdot T(\lambda)),$$

wherein $T(\lambda)$ is the fraction of lens transmittance.

Figure 4 shows a typical example of a melatonin sensitivity curve for elderly people (≥ 60 years) corrected for the lens transmittance.

In an embodiment, the method is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≤ 60 lumens/Watt. Via this method the melatonin is suppressed efficiently but with relatively low output of visible light radiation. These methods are particularly suited for evening activities.

However, as the eye sensitivity for light is dependent on the age of the human, an embodiment is preferred in which the method is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and that the light output is ≤ 20 lumens/Watt. This method is particularly appropriate to be used for relatively young

WD 62/20079

5

ECT/EN1/10677

people who have a high sensitivity for light, the melatonin is suppressed efficiently and the output of the visible light radiation is very low. As the melatonin suppression is characteristically by light radiation that yield only a very low amount of visual light/lumen, i.e. deep blue, the melatonin suppressive radiation hardly influences the visual conditions created by light for vision purposes. These methods find their application in activities in which a dim visible lighting level is needed but in which activities require that people have to be kept alert and awake, for example in control rooms of an air field. Yet, even more demands are posed upon lighting levels for truck drivers at night, these drivers have to be kept alert during their ride and must have good sight on the road. Therefore the method is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and that the light output is ≤ 10 lumen/Watt. The low light output of ≤ 10 lumen/Watt facilitates to relatively easily obtain a lighting level inside the cabin of the truck that is sufficiently low not to form a disturbance for the truck driver. Thus the truck driver is enabled both to stay awake and to have a good view on the road.

In circumstances that people have to be kept alert and vision conditions are determined only by a relatively simple task, melatonin suppressive radiation together with a sufficiently amount of visible light can be administered. Examples of such circumstances are outdoor outdoor work activities in a shipyard, which work only requires that articles can be distinguished by their shape and/or text. For these circumstances an embodiment of the method is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 60 lumen/Watt.

In circumstances that people have to be kept alert and good colour vision conditions are necessary to carry out the task, melatonin suppressive radiation together with relatively high amounts of visible light can be administered. Examples of such circumstances are shift work, first aid centres in hospitals. For these circumstances an embodiment of the method is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 100 lumen/Watt, the light source having a color rendering index (CRI) ≥ 55 . Other examples for melatonin suppressive lighting methods are in schools, universities, libraries in classrooms, lecture halls, conference rooms.

Preferably an embodiment of the method is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.6 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 100 lumen/Watt, the light source having a color rendering index (CRI) ≥ 55 and a color temperature of ≥ 6500 K. This method is appropriate for people not having options to catch sufficient daylight for example in the winter period, or elderly people with disturbed rhythms,

WO 02/10679

6

PCT/JP98/10977

or people with Monday morning hangovers. The color temperature is relatively high which has a supporting psychological effect on the alertness next to the effect on alertness by melatonin suppression. Light having the properties of ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and ≥ 100 lumens/Watt is obtainable by a single light source but alternatively is obtainable by combinations of light sources. In these combinations a first light source having a relatively high lumen output, for example a /50 low-pressure mercury discharge fluorescent lamp with ≥ 200 lumens/Watt and a color rendering index (CRI) of ≥ 80 , is combined with a second light source having a relatively high melatonin suppressive radiation output, for example a /50 low-pressure mercury discharge fluorescent discharge lamp with ≥ 0.7 Melatonin Watt/Watt. Such combinations enable the addition of, for example, second light sources to an existing lighting system having only first light sources, to obtain the suitable light radiation. The lighting system thus obtained has a light source yielding the suitable light radiation and has the advantage that it is relatively cheap.

In the case visual conditions are demanding, for example work for some hours in the evening, and sleep quality should not be decreased and thus to reduce the risk on making mistakes the day after, light should be provided that influences the melatonin cycle to a relatively small degree. For these applications the method of the invention is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≤ 0.2 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 100 lumens/Watt, the light source having a color rendering index Ra ≥ 65 , preferably the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≤ 0.1 Melatonin Watt/Watt. Such applications can be found for people who wake up shortly in night hours or need to be inspected during night hours for example at home for elderly but also for parents with young kids, elderly homes, hospitals, nursing homes. In these cases the melatonin non-suppressive light for the "sleepers" can be combined with alerting light for the "watchers" in their working/observation room. Such types of light can be special nightlights, optionally integrated in bed head units, orientation lights in halls, doorways, entry.

In no embodiment, the method is characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation shifts from ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt to ≤ 0.2 Melatonin Watt/Watt or vice versa and the light output is ≥ 100 lumens/Watt, the light source having a color rendering index Ra ≥ 65 . Via this method a controlled gradual change from melatonin suppressive radiation to non-suppressive radiation is obtainable whereby also continuously sufficient light is provided, enabling people to work correctly. This method is usable for example in light for people working in flat rotating shifts, eventually starting with a short period with suppressive light and ending with a period with non-suppressive light to

WO 02/24679

7

PC/DPM/05677

accommodate easy sleep onset after the night shift and prevent any phase shifting of the biological clock. The method involving a shift from melatonin non-suppressive to suppressive radiation, depending on time of day, is usable in applications to non-synchronous biological clock in the case of travelling over various time zones, i.e. jet-lag.

- 5 Lighting systems having a light output of ≥ 100 lumens/Watt, a color rendering index (CRI) ≥ 65 and the possibility to shift from melatonin suppressive radiation output of ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt to ≤ 0.2 Melatonin Watt/Watt, may contain a single light source but alternatively may contain first and second light sources. In the embodiment of the lighting system containing a single light source, the output of the single light source is adjustable, for example by adjusting the lamp voltage. An example of such a light source is an electrodynamic low-pressure mercury discharge fluorescent lamp (QLA). In the embodiment of a lighting system containing first and second light sources, the lighting system shifts from use of the first light source to use of the second light source or vice versa. In the lighting system the first light source has a relatively high melatonin suppressive radiation output, for example a high pressure mercury discharge lamp with ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt, and the second light source has a relatively low melatonin suppressive radiation output, for example a white high-pressure sodium discharge lamp with ≤ 0.15 Melatonin Watt/Watt. Both light sources having a light output of ≥ 200 lumens/Watt and a color rendering index (CRI) of ≥ 65 during nominal operation.

- 15 Alternatively, in an embodiment of the invention, the method is characterized in that filtering means are used for adjusting the available light radiation to be received by the human subject. Via this method melatonin suppressive radiation can be administered to the human subject while admission of this radiation to the eye can be chosen as desired. It is thus possible for persons to operate in the same environment of which one person should stay awake by interrupting his melatonin build-up, and for another person without interrupting his melatonin build-up.

The present invention further relates to methods for the adjustment of the circadian pacemaker by the administration of light to the subject.

- All vertebrates exhibit temporal organization in their activities. Preferred vertebrates for use of this method are mammals and, in general, it will be appreciated that it is particularly preferred to treat humans. For example, man is naturally diurnal, sleeping through the night and active during the day. Such patterns of activity are not, however, fixed, and it is possible to adjust this circadian rhythm. Adjustment of the circadian rhythm is not without its problems, and can take several days during which the individual has to adjust, depending on

WG 6276679

8

PCT/JP01/0677

both the amplitude of the displacement of the circadian axis and the individual concerned. During the adjustment, the individual typically exhibits wakefulness during desired sleeping periods and, conversely, drowsiness during desired waking periods. Even when fully awake, if the individual is still adjusting, clumsiness and inefficiency are commonplace.

- 5 In humans, adjustment, or realignment, of the circadian pacemaker, which is responsible for determining the circadian rhythm of the individual, is common. For example, shift workers, trans-meridian travelers, the aged and people suffering from affective disorders are all capable of benefiting from circadian pacemaker realignment. Although some animal studies have addressed the issue of the spectral composition of the light needed to affect the circadian system, few studies have been conducted in humans. Using single
- 10 irradiances of monochromatic light, Bünning and colleagues (Ann. N.Y. Acad. Sci., 433 (1965) 376-378) concluded that light of 509 nm was more effective than 448, 474, 542, 576 and 604 nm light.

- WO95/13772 (Caughbell) discloses a method for resetting a circadian clock in humans, which comprises the administration of non-solar light to a non-ocular region of the human body, optionally during sleep.

- US-A-5176133, US-A-5167228 and US-A-5163426 (Carniter) all disclose methods for accurately assessing and rapidly modifying the phase and amplitude of the endogenous circadian pacemaker over a period of at least 36 hours, generally involving several hours exposure to bright light. It is believed that the reason why the prior art indicated that a wavelength of about 509 nm was the most effective at suppressing the production of melatonin was because of the problem of experimenting with human subjects. Typically, a single dose of light was applied, without obtaining a baseline reading, and the effect on reduction of melatonin expression was measured.

- 25 It will be appreciated that the light administered to the subject need not be restricted to the preferred wavelength. However, it is essential that there be sufficient of the necessary wavelengths in the light administered to the subject in order to effect melatonin suppression.

- In general, the lux level of the light source, where substantially monochromatic
- 30 light is used, should be in the region of 40 lux or greater for wavelengths below 480 nm. General lux levels of up to 100,000 (equivalent to bright daylight) are feasible, but higher lux levels can not only be uncomfortable for the subject, but can also be expensive to produce and consume large amounts of power. Accordingly, it is preferred to provide lux levels of between about 60

WO 02/28679

9

PCT/EP00/08677

and 500 lux, with levels between 70 and 300 being more preferred. Appropriate levels may be between about 80 and 150 lux.

- Duration of administration of light will be determined by many factors, including the state of the individual, the magnitude of the adjustment to the circadian pacemaker and the desired result. In general, administration of light should occur when the subject is not otherwise exposed to bright daylight and at times when melatonin production is occurring, about to occur or just terminated. Peak production is generally between 01:00 - 05:00 hours. Administration in the period leading up to this and during the peak can shift the circadian rhythm substantially forward, i.e. delay it. Likewise, administration of light after this peak can bring the rhythm back, so that either can be chosen in order to assist with trans-meridian travel or adaptation following shift work.

- While the above are guidelines, it will be appreciated that other regimes may better serve to compensate the circadian rhythms of trans-meridian travellers or shift workers. Other conditions may be treated as deemed appropriate either by the subject or by a responsible clinician. For example, seasonal affective disorder (SAD) is experienced by many during the winter months. While this invention is not based by theory, it is likely that these people either do not experience sufficient direct sunlight during these periods, or are not sufficiently sensitive to the amount of sunlight present during these months, or their circadian rhythm is either insufficiently robust so that, during winter months, the rhythm loses definition or is abnormally long or delayed. Whatever the reason, supplemental light of the invention during daylight hours, especially in the morning and evening, serves to redefine the subject's circadian rhythm and alleviate the disorder.

- Surprisingly, the present invention is also particularly useful for the aged. It is common for the circadian rhythm of the elderly to be less robust, with substantial periods of wakefulness during the night, and periods of drowsiness during the day.

- Responsiveness to short wavelengths is substantially reduced in the elderly through aging effects on the lens and cornea. Thus, treatment with enhanced levels of short wavelength radiation, in accordance with the present invention, serves to redefine and strengthen the circadian rhythm in the elderly, thereby allowing them to lead more normal lifestyles. The treatment for elderly patients is similar to that for those suffering SAD, but intensities are typically higher, so that lux levels of between 200 and 1000, more typically between 300 and 600 and, usually, up to about 400, may be employed. Lux levels at the lower end of the preferred ranges may be employed where the short wavelength light is deployed in the vicinity

WO 02/0679

10

PCT/JP98/0677

of elderly people during a substantial proportion of normal daylight hours. Suitable levels will be readily determined by current, for example.

Blind people may also benefit from the present invention, with light either applied directly to the eyes or other parts of the body. It will be appreciated that treatment will be highly dependent on the nature of the blindness in question.

As noted above, the wavelength of the light is greater than ultraviolet, although the present invention envisages wavelengths in the broader region with ultraviolet. In general, though, ultraviolet light should be avoided, in order to minimize risk to the subject.

The present invention will now be illustrated by the following, non-limiting Example.

EXAMPLE

Of each subject the dose response curves for individual, monochromatic wavelengths are established. These are obtained by first measuring a baseline for each light treatment, and then administering different amounts of a given wavelength of light to the subject, at a specified time, in order to be able to establish a dose response curve for each wavelength studied. This allows ED₅₀ readings to be obtained from each dose response curve. From this, we have established that the effective wavelength for suppressing melatonin production is substantially lower than expected, in the region of 400 to 460 nm.

A) Methods

The wavelength study was conducted in study legs, each of which consisted of three consecutive nights. The first night was a baseline night followed by two light exposure nights. In total, twenty study legs were conducted and each subject completed between one and sixteen legs. Three or four study legs, when conducted consecutively, made a study session.

Study night	19.00 – 07.00 h
Study leg	3 consecutive study nights Night 1 – baseline Night 2 – light treatment 1 Night 3 – light treatment 2
Study session	3-4 consecutive study legs every week or every other week

WO 02/09079

11

PCP/EPI/10677

Twenty-two subjects (4 F, 18 M) were selected, ranging in age from 18-45 years (mean \pm SD = 27 ± 7 years). Subjects were healthy adults under no medication except

minor analgesics or the oral contraceptive pill. Three days before the tests, subjects were required to keep a regular sleep/wake cycle and

5 were asked to retire to bed at 23.00 h and arise at 07.00 h.

Study nights

Test protocol started at 19.00 h. An indwelling cannula was placed in the subject's forearm. From 21.00 to 23.00 h the subjects were kept in dim light (<10 lux). Ninety minutes before the light treatment a single drop of pupil dilator Miotics Tropicamide

10 0.5% (Charrin pharmaceuticals, Runcorn, UK) was placed in each eye. Immediately after insertion of the pupil dilator, subjects were asked to wear eye masks and lie in a semi-recumbent position. At 23.00 h the room lights were turned off and all subjects lay in a semi-recumbent position in complete darkness wearing eye masks.

Subjects were given 30 minutes of light treatment at a set time between 23.30 and 02.30 h. The time of light treatment was individualised to occur on the rising slope of the endogenous (natural) melatonin rhythm, before melatonin peak production.

15 Blood samples were taken at -90 minutes just before administration of the pupil dilation and then at 15 minute intervals, 15 minutes before the light exposure to one hour after lights off and then a final sample at a 30 minute interval. Blood samples were collected into lithium heparin tubes and centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm. Plasma was separated and stored at -20°C until assayed.

Each different light treatment was given for 30 minutes at various times between 23.30 and 02.30 h to between 3-7 subjects. Subjects were asked to place their heads in a light sphere (sfera) and position themselves correctly by placing their chin on the chin rest and head against a headband. The chin rest was adjusted so that the individual's eyes were positioned at the level of the centre lens. They were asked to keep their eyes open and fix their gaze at a point marked in the back center of the sphere.

A summary of light treatments is given in Table 1, below.

20 For the light treatment, subjects placed their heads in a 45 cm diameter sphere (Apoth Lighting, Leeds, UK). The sphere had an opening cut in order to accommodate a subject's head. The inside of the sphere was coated with 8 coats of white reflective paint (Kodak White Reflective Coating, Imogen Biocromes Ltd., Letchworth, Hertfordshire, UK) to give a 96% reflective surface (Molken Pharmaceuticals Ltd., Livingston, Scotland, UK). An

WG 02/06/79

12

PCT/EP01/0671

adjustable chin rest was built in house and painted with the reflective coating. This, together with a headband, was fitted to the subject.

WO/02/20679

13

PCT/JP02/10677

TABLE 1

Wavelength (nm)	Irradiance ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$)	Number of subjects (N)
424	1.9	6
	2.8	6
	4.5	6
	9.9	6
	11	7
456	2.0	5
	4.0	5
	8.0	5
	20	4
472	1.8	6
	3.8	7
	4.1	6
	8.8	6
	14	8
	28	6
	31	9
485	3.3	4
	6.9	7
	15	6
	18	6
	28	5
520	0.7	5
	1.8	6
	3.3	3
	4.2	5
	7.0	7
	16	5
	27	5
	41	6
	65	6
540	7.2	5
	14	7
	26	5
	35	5
	45	5
White	5.5	7
	8.9	6
	16.6	4
	32	5

- 5 This light sphere provides uniform illumination of the ocular retinas in a pupil-dilated individual. The sphere was illuminated via a fibre optic cable, which was attached to the top of the dome at a 20° angle. This cable was connected to the light source, which was provided by a metal halide arc lamp (Brightstared Technologies Associates Inc., Fairfax, VA, USA).

WG 42/10079

14

PCT/JP01/0677

Four different light boxes are used in the experiments. Light boxes A and B use a 21 Watt (W) miniature metal halide arc lamp developed by Welch-Allyn. Light boxes C and D use a 50W miniature metal halide arc lamp also developed by Welch-Allyn. Each light box contains a beam mirror between the light source and the fibre optic cable, to ensure Ultraviolet (UV) and infrared (IR) radiation is filtered out (Hallogram Technologies Associates Inc., Fairfax, VA, USA).

In later experiments (Study legs 17-20), which required higher light irradiance, two fibre optic cables from two light boxes were fed into one sphere by adapting the input port.

All light sources showed no UV emission when tested with a UV radiometer (UVP Inc., San Gabriel, CA, USA). Light sources were also tested for electromagnetic field (EMF) penetration. All light treatment conditions showed no EMF greater than a background level of 0.1µT.

Monochromatic filters at six different wavelengths of maximum transmission (λ_{max}) 430 nm, 460 nm, 480 nm, 500 nm and 560 nm (Half maximal bandwidth $\lambda_{0.5} = 10$ nm) (Cohere) Belling, Watford, Herts, UK) were placed in the input port of the sphere. The intensity of the monochromatic light was adjusted using combinations of Kodak Wratten neutral density filters (Richard Paudyal, Croydon, Surrey, UK) which were also placed in the input port of the sphere between the light probe and the sphere.

The set up of the light source altered the spectral quality of the monochromatic light slightly and measurements with a spectrophotometer (SpectraScan 650 portable, Photoresearch, Chaddsorth, CA, USA) confirmed the actual wavelengths at eye level. The λ_{max} of these were 424 nm, 456 nm, 472 nm, 496 nm, 520 nm and 548 nm ($\lambda_{0.5}$ 5-13 nm).

Light was measured at subjects' eye level using a portable radiometer (Macam Photonics Ltd., Livingston, Scotland, UK). It was noted that even if the detector was turned at right angles the irradiance did not change. Irradiance measured in $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ was then converted to the number of photons by the calculations described below.

The spectral characteristics of the monochromatic light were also measured at the subjects' eye level to determine the percentage transmission of light at each wavelength through the filter. This was done so that if the sphere or fibre optic cable changed the spectral characteristics of the filters then this could be accounted for in the photon calculations.

In order to calculate the number of photons in a given irradiance of monochromatic light the measured irradiance and the energy/photon for each nanometer of light is used.

WO 02/09079

15

PCT/EPH/10677

photons/cm²/h = irradiance (μW/cm²) / energy of 1 photon at wavelength

The energy of 1 photon of for example 500 nm light, can be calculated by the following equation:

$$E = h \nu$$

$$h = \text{Planck's constant } (6.625 \times 10^{-34} \text{ wattsec}^2)$$

$$\nu = \text{frequency of wave } (C/\lambda \text{ (speed of light } (C) = 3.00 \times 10^8 \text{ m/s)} / \lambda)$$

Therefore, if 3 μW/cm² of 500 nm of light is measured the number of photons is calculated as follows:

First, the energy in 1 photon of this light is calculated

$$E = h \nu \quad (\nu = C/\lambda)$$

$$E = (6.625 \times 10^{-34} \text{ wattsec}^2) \times (3.00 \times 10^8 \text{ m/s} / 500 \text{ nm})$$

$$E = 3.975 \times 10^{-19} \text{ J/photon/h}$$

Thus at an irradiance of 3 μW/cm²

$$\text{Number of photons/cm}^2/\text{h} = (3 \text{ } \mu\text{W/cm}^2) / (3.975 \times 10^{-19} \text{ J/photon/h})$$

$$= 7.5 \times 10^{17} \text{ photons/cm}^2/\text{h}$$

In order to calculate the total number of photons given for 30 minutes of light exposure, the total number of seconds are calculated = 30 x 60 = 1800 seconds

$$\text{Total number of photons} = (7.5 \times 10^{17} \text{ photons/cm}^2/\text{h}) \times (1800)$$

$$= 1.35 \times 10^{20} \text{ photons/cm}^2$$

The manufacturer provided the % transmittance for each monochromatic filter.

The total photons were calculated by adding the photons/cm²/h transmitted at each 10 nm wavelength. For example, if a 500 nm filter only transmits 50 % at 500 nm and 1 % at 490 nm

and 1 % at 510 nm then, in order to calculate the photons of the measured light, which consists of 99% 500 nm and 1% each of 490 nm and 510 nm, photons/cm²/h were calculated as described above and multiplied by the actual percentage transmission. The photons/cm²/h at each 10 nm wavelength were then summed to give the total number of photons/cm²/h for the measured irradiance. This value was corrected for the duration of light exposure. For all calculations, the real measured photons were used.

Plasma mutagenesis levels were determined by direct RIA (Radioimmunoassay). All plasma samples for each subject for each leg were measured in the same assay. Samples were assayed in eight sequence (i.e. 25.00 s), c2, c3 and then the next time point for all three (right) to minimize any effect of assay drift on the measurements. The RIAcalc program

W0 422679

16

PCT/JP91/0077

determines the percentage of total counts bound or free, and then plots them as a function of known concentrations of the melatonin standards. A smooth curve is fitted through the standard points and the concentrations of the unknown samples are determined from this curve.

5

Data analysis.

For each light treatment for each individual, each time point was expressed as a percentage of the corresponding baseline time point. At each irradiance studied the individual data were averaged for each time point. Paired Student's *t* test checked for significant differences between the baseline night and the light treatment night at each time point. These data showed that maximum melatonin suppression occurred around 30-45 minutes after lights on. Therefore these two points were used in the calculation of melatonin suppression.

10

Light induced suppression of plasma melatonin was calculated by comparing the average of the point at 30 and 45 minutes after lights on, on the light treatment night (N2) to the same values for the baseline night (N1) for each individual as follows:

15

$$\% \text{ melatonin suppression} = \frac{(N1_{\text{mean}} \times 10 - (N2_{\text{mean}} - 20 - (N2_{\text{mean}} - 20 - (N2_{\text{mean}} - 20))))}{N1_{\text{mean}} \times 10 - (N2_{\text{mean}} - 20)}$$

20

Data from all the subjects receiving the same light treatment were averaged (arithmetic mean). The individual data were log transformed and then averaged. Re-transforming the values produced the geometric means \pm variance.

Irradiance response curve fitting. For each wavelength irradiance response curves were plotted (photons/cm² against % melatonin suppression). Best fit curves were generated (SAS 6.12) using the four-parameter logistic equation described below.

25

$$y = \frac{a - c}{(1 + (x/b)^d)} + c$$

30

y = % melatonin suppression
a = response when irradiance (I) = 0
c = response when (I) is maximum
x = total number of photons
b = half saturation response

WO 02/10679

17

PCT/JP01/10677

d = slope of line

B)

Results

The method of the invention is best understood and appreciated by referring to the accompanying drawing, in which:

- Fig. 1 Irradiance response curves using the four parameter logistic equation;
 Fig. 2 For each wavelength, the 50% calculated maximal sensitivity (σ)
 plotted relative to 456 nm, the action spectrum;
 Fig. 3 The best fit of the action spectrum of Fig.2;
 Fig. 4a shows the wavelength-dependence I on a relative scale of melanin
 suppression for young people (graph A) and for older people, less concerned (graph B) and
 the curves for scotopic (graph C) and photopic vision (graph D);
 Fig. 4b shows the degree of melanin suppression S on a relative scale in
 dependency on the density of radiation in Watts per m² with a wavelength of 500 * 10⁻⁹ m (=

500 nm);

Fig. 5 shows a diagram with three main areas A, B, and C of suitable radiation
 for controlling the awareness of a human subject, the x-axis representing the fraction F of
 melanin Watt per Watt and the y-axis representing the luminous flux, per Watt, the triangle
 representing a/10: low-pressure mercury discharge fluorescent lamp;

Fig. 6 shows an emission spectrum of a low-pressure mercury discharge lamp
 suitable for melanin suppression at a low lighting level, the x-axis representing the
 wavelength λ and the y-axis representing the relative emission intensity R;

Fig. 7 shows emission spectra of a "white"-high-pressure sodium discharge
 lamp without a filter (graph A) and with filter (graph B), the x-axis representing the
 wavelength λ and the y-axis representing the relative emission intensity R.

Irradiance response curves using the four parameter logistic equation were
 constructed for each wavelength using zero as the response for zero irradiance (σ) (Fig. 1). A
 range of values were used for the maximum response (σ) and the slope (B) was fixed and left
 free for these calculations. The best fits to the data were achieved when the maximum
 response was fixed at 70 (γ values ≥ 0.99). The slope was fixed at 1.5. Therefore, the
 equation used at the maximum was as follows:

$$\text{Measured and calculated suppression} = \frac{0}{1 + (1/\sigma)^{1.5}} + 70$$

WO 02/0675

18

PCT/NP/02/0677

Where I = total number of photons σ = half saturation constant

For each wavelength, the 50% maximal sensitivity (I_0) calculated from the fitted lines was: 1.86×10^{16} photons/cm² at 424 nm, 1.79×10^{16} photons/cm² at 456 nm, 2.29×10^{16} photons/cm² at 472 nm, 3.50×10^{16} photons/cm² at 496 nm, 4.23×10^{16} photons/cm² at 520 nm light and 1.49×10^{17} photons/cm² at 548 nm. These data were then plotted relative to 456 nm (Fig. 2).

The action spectrum (Fig. 2) was then fitted using nomograms generated using Durrani's nomograms for the four known photoreceptors. Individual nomograms for the rod (500 nm) receptor, blue (420 nm) cone, green (535 nm) cone and red (560 nm) cone were generated and combinations of different ratios were used to match with the observed melatonin suppression action spectrum. The best fit was obtained using 65% blue cone and 35% rod receptor (Fig. 3).

The results indicate that, of the known photoreceptors, the blue cone (λ_{max} 420 nm) has the greatest involvement in the suppression of melatonin. Compared with 424 nm light, about twice the number of photons of 496 nm light (rod photoreceptor λ_{max}) are required to produce equivalent suppression. More than 2.2 times as many photons are required of the 520 nm wavelength to produce the same effect. Approximately 8 times more light is needed in the 548 nm range for the same effect, implying that red cones have a minimal influence in this system.

Figure 4a shows sensitivity graphs on a relative scale, i.e. the maximum value for each independent sensitivity graph is set to 1, of scotopic night-vision (graph C), normal colour photopic vision (graph D), and typical melatonin suppression corrected for lens transmittance for young (20-40 years, graph A) and elderly (>= 60 years, graph B) people.

Figure 4a clearly shows that the melatonin suppression sensitivity, compared with the photopic sensitivity and even compared with scotopic sensitivity, is shifted towards a shorter wavelength region. The sensitivity for the melatonin suppression peaks between 400-460 nm, with decreasing efficacy to about zero at 560 nm, the wavelength of 560 nm being close to a maximal sensitivity for photopic vision at 555 nm. The photopic vision (eye sensitivity function) has a value of 683 lumen obtained by 1 Watt of light having a wavelength of 555 nm. Figure 4a further shows that the melatonin suppression sensitivity via the eye of elderly people is significantly decreased and that its maximum sensitivity is shifted towards a longer wavelength, i.e. to a wavelength of about 475 nm.

WU 4276679

19

PCT/JP01/06977

Figure 4b shows the relationship between the degree of melatonin suppression and the radiation density in Win2 for an exposure time of 30 minutes. The curve for a wavelength of 500 nm is given, the dependency on other wavelengths is similar, for 420-490 nm, the curves are shifted to lower radiation densities, for 510-560 nm, the curves are shifted to higher radiation densities. About 50% melatonin suppression occurs at about 0.08 Win2 in the case of a fully dilated pupil.

Figure 5 shows a diagram with areas of suitable radiation for attaining the various desired effects on the melatonin cycle. Three areas, i.e. A, B and C, are distinguished. In Area A the light has a very high melatonin suppression with a low lighting level, melatonin Watts/Watt= 0.45 and lux/Watt lower than 60 or even lower than 20. In area B the light has a high melatonin suppression with an acceptable to high lighting level. Main characteristics for this area B are melatonin Watts/Watt >= 0.45 with lux/Watt >= 60. A split up can be made between white, whitish and colored light sources. Basic benefits are better lighting conditions with almost the same melatonin suppressing capacity as in area A. In area C the light has a low melatonin suppression and a high lighting level. Main characteristics for this area C are melatonin Watts/Watt <0.2 (and for resp. <= 0.1 melatonin Watts/Watt) with various lux/W >= 100. Also in this area a distinction can be made between white, whitish and colored sources.

For the treatment of a human subject with the method according to the invention, the method roughly may comprise the following steps:

- determining the phase of the cycle of the human subject;
- estimating a desired effect on the cycle of the human subject;
- determining surrounding light radiation effects on the cycle melatonin variation of the human subject;
- determining desired light radiation (spectrum, intensity, exposure period, and interval period) for suppressing or allowing the melatonin build-up or stimulating the melatonin degradation, resp. choosing a light source with a light radiation output according to one of the areas A, B or C;
- exposing the human subject during an exposure period to the suitable light radiation without substantially influencing the phase of said cycle, optionally while ensuring of ambient light radiation, the suitable light radiation being specified by an output fraction of melatonin suppressive radiation (Melatonin Watts/Watt) and light corpus (luxus/Watt), the output fraction and light output being adjusted to obtain the desired effect on the phase of said cycle.

W/O 02/0479

20

ECT/EP11/10477

Figure 6 shows an emission spectrum of a low-pressure mercury discharge lamp being part of a system with a nominal power of 15 Watt, of which effectively about 20% is converted into radiation, the lamp having an internal coating of GPE (gaseous pyrophosphate activated with Th^{13}). Normally the lamp is used for photocopying. However, it is very appropriate for use in the method according to the invention as the emission spectrum of the lamp peaks at about 420 nm, i.e. close to the maximum of the melatonin suppressive sensitivity. The lamp is effectively suitable in the method according to the invention, as it is very suitable for suppressing melatonin at a low lighting level. The method is effectively used when an exposure time of 30 minutes is applied to the human subject with (dark) interval periods, i.e. periods when the lamp is out of operation, of about 30 minutes. Said method finds its application in activities in which a low lighting level is needed but in which activities require that people have to be kept alert and awake, for example in control rooms of an air field or in a cabin or a truck for truck drivers at night. When a cabin of a truck is provided with said system of 15 W competing said lamp, in the cabin a lighting level of about 3 lux and a melatonin suppressive radiation intensity of about 0.08 W/m^2 is obtained. The lighting level of 3 lux corresponds to a dim lighting level. The melatonin suppressive radiation intensity of about 0.08 W/m^2 is a suitable value for suppression of melatonin of about 50%. The emission spectrum of the lamp has some undesired radiation, see Fig. 6. For a small part it has undesired radiation in the ultraviolet region, i.e. at shorter wavelengths than 380 nm, and in beyond the blue-green region, i.e. at wavelengths longer than 540 nm. This undesired radiation can be eliminated relatively simply by using appropriate filters. For example the lighting level caused by emission in beyond the blue-green region, can be decreased very simply, for example by an absorption filter having a band-edge at about 510 nm. By this filter the lighting level is decreased down to about 1 lux, which is an appropriate light level for truck cabs. The filter leading to only a relatively small decrease in the melatonin Watt/Watt .

Figure 7 shows the emission spectra of "white" high-pressure sodium discharge lamps A and B, respectively without filter (graph A) and with filter (graph B). The filter is a generally available absorption filter with an absorption edge at 460 nm. The lamp with filter, i.e. lamp B, has suitable light radiation with an output fraction of melatonin suppressive radiation of about 0.09 Melatonin Watt/Watt . The lamp without filter, i.e. lamp A, has a significantly higher output fraction of melatonin suppressive radiation, as is clear from its significantly higher emission, in particular in the wavelength region of 400-475 nm, i.e. about the maximum of the melatonin suppressive sensitivity. Both lamps A and B have

excellent color rendering indexes CRI >= 80 and an efficacy of over 220 lumens/watt. In particular the lamp B is appropriate in the case that visual conditions are demanding and sleep quality should not be decreased. Applications can be found for people who wake up shortly in night hours or tend to be inspected during night hours, for example at home for

5 elderly but also for patients with young kids, elderly homes, hospitals, nursing homes.

WO 02/2879

22

PCT/JP02/0677

CLAIMS:

1. A method for controlling the alertness of a human subject via suitable light radiation, the human subject having a cycle of melatonin variation involving at least phases of a melatonin build-up and a melatonin degradation and being in a phase of said cycle, by suppressing or allowing said melatonin build-up or by stimulating said melatonin degradation, the method comprising the step of:
- 5 exposing the human subject during an exposure period to the suitable light radiation in dependence of a desired effect on the phase of said cycle, said desired effect being the suppression of said melatonin build-up or being the stimulation of said melatonin degradation or being illumination of the human subject without substantially influencing the phase of said cycle, optionally while screening of ambient light radiation and optionally with interval periods without said suitable light radiation in-between two exposure periods;
- 10 wherein the suitable light radiation is specified by an output fraction of melatonin suppressive radiation (Melatonin Watt/Watt) and light output (lumen/Watt), the output fraction and light output being adjusted to obtain the desired effect on the phase of said cycle.
- 15 2. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≤ 60 lumen/ Watt.
- 20 3. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≤ 20 lumen/Watt.
- 25 4. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≤ 10 lumen/Watt.

WO 02/2979

23

PCT/KR01/0077

5. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 60 lumens/Watt.
6. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 100 lumens/Watt, the light source having a color rendering index (CRI) ≥ 65 .
7. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≥ 0.6 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 100 lumens/Watt, the light source having a color rendering index (CRI) ≥ 65 and a color temperature of ≥ 6500 K.
8. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≤ 0.2 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 100 lumens/Watt, the light source having a color rendering index Ra ≥ 65 .
9. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation is ≤ 0.1 Melatonin Watt/Watt and the light output is ≥ 100 lumens/Watt, the light source having a color rendering index Ra ≥ 65 .
10. A method as claimed in claim 1, characterized in that the output fraction of melatonin suppressive radiation shall be from ≥ 0.45 Melatonin Watt/Watt to ≤ 0.2 Melatonin Watt/Watt or vice versa and the light output is ≥ 100 lumens/Watt, the light source having a color rendering index Ra ≥ 65 .
11. A method as claimed in any of the preceding claims characterized in that means for adjusting the variable light radiation to be received by the human subject are chosen from the group consisting of filtering means, a shiftable light source and a lighting system comprising an adjustable first and second light source.
12. A method for the suppression of melatonin production in a vertebrate subject, the method comprising administering an amount of non-UV light having a wavelength of less than 480 nm effective to suppress melatonin production in the subject.

WO 02/10679

24

PCT/JP98/0677

13. A method for Circadian adjustment in a vertebrate subject, the method comprising administering an amount of near-UV light having a wavelength of less than 400 nm effective to suppress melatonin production in the subject.

5

14. A method according to claim 12 or 13, wherein the light has a wavelength in the region of 432-454 nm.

15. A light source or combination of light sources for use in the method of any of the claims 1-14.

10

WO 02/2679

PCT/JP01/09677

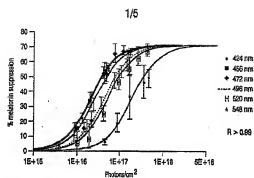


FIG. 1

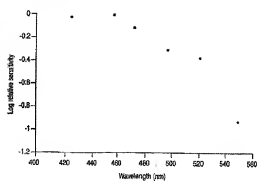


FIG. 2

WO 02/2679

PCT/JP01/0477

2/5

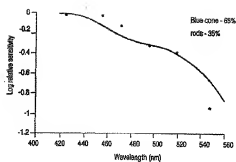


FIG. 3

W/O 02/0679

PCJ/EPH/00977

3/5

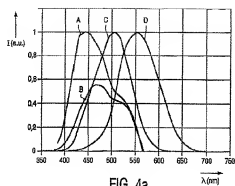


FIG. 4a

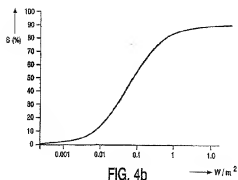


FIG. 4b

W/O 02/20679

PCT/EP01/20677

4/5

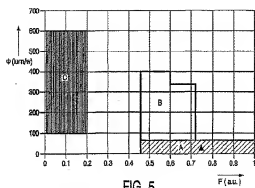


FIG. 5

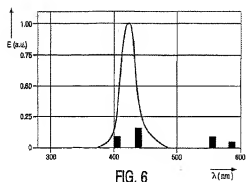


FIG. 6

WQ 42/2879

PC/EPRH/16677

5/5

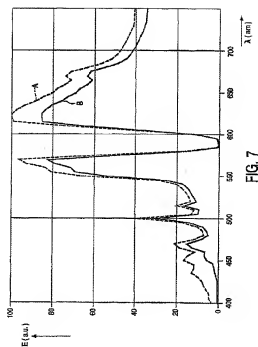


FIG. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Pub. No. <u> </u> Pub. No. <u>FI/97/0177</u>	
1. INTERNATIONAL SEARCH REPORT No. <u>97/0177</u>			
2. TITLE OF THE INVENTION <u>Method for determining the position of a mobile station</u>			
3. INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
4. ADDRESS OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen, 10000 University Avenue, Suite 100, San Francisco, CA 94115, USA</u>			
5. ADDRESS OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen, 10000 University Avenue, Suite 100, San Francisco, CA 94115, USA</u>			
6. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
7. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
8. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
9. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
10. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
11. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
12. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
13. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
14. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
15. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
16. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
17. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
18. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
19. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
20. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
21. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
22. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
23. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
24. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
25. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
26. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
27. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
28. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
29. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
30. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
31. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
32. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
33. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
34. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
35. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
36. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
37. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
38. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
39. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
40. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
41. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
42. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
43. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
44. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
45. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
46. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
47. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
48. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
49. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
50. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
51. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
52. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
53. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
54. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
55. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
56. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
57. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
58. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
59. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
60. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
61. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
62. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
63. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
64. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
65. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
66. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
67. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
68. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
69. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
70. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
71. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
72. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
73. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
74. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
75. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
76. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
77. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
78. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
79. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
80. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
81. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
82. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
83. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
84. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
85. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
86. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
87. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
88. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
89. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
90. NAME OF THE APPLICANT <u>Eric S. Rasmussen</u>			
91. NAME OF THE INVENTOR <u>Eric S. Rasmussen</u>			
92. NAME OF THE APPLICANT 			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Cl. Application No.
PC/JP/95/20877

C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indication of nature of information, if not relevant (optional)	Relevant to claim(s)
X	US 5 503 637 A (KYRIACOS CHRISTOPHER J ET AL) 2 Apr 1996 (1996-04-02) column 5, line 6 - line 38 column 6, line 53 - line 62	3-11, 15
X	US 5 384 232 A (CHREISLER CHARLES A ET AL) 29 Apr 1994 (1994-04-19) column 7, line 23 - line 55 column 35, line 66 - column 36, line 66 column 42, line 19 - column 43, line 37	3-11, 15
X	US 5 883 858 A (STRAED RENE J) 28 January 1992 (1992-01-28) column 7, line 7 - line 26	12-14

Form PCT/INT/2003 (with amendments) (July 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Inventor's name and Applicant's name	
arbitrary or patent family members				PC/ST	GI/20077
Patent documents related to search report	Publication date	Publication number	Publication date	Publication date	Publication date
US 5912217	A	06-07-1999	None		
US 5447828	A	05-09-1995	US 5292345	A	08-03-1994
US 5805262	A	08-09-1998	EP 690453	A1	31-03-1999
			JP 250181260	T	28-09-2000
			NO 985103	A	28-11-1998
			US 5923598	A	11-07-1999
			MO 974795	A1	18-12-1997
US 5503637	A	03-04-1996	US 5304212	A	19-04-1994
			US 5176133	A	08-01-1993
			US 5167219	A	01-10-1992
			US 5183436	A	17-11-1992
			AU 645314	A	24-08-1994
			EP 0688254	A1	27-12-1995
			FI 912036	A	22-08-1995
			JP 850482	T	22-05-1998
			US 9420951	A1	11-09-1994
			US 5063152	A	11-08-1996
			AT 182923	T	18-05-1997
			AU 584530	A	08-01-1991
			AU 647494	A	25-08-1994
			CA 2062718	A1	16-12-1990
			DE 6902079	D1	19-06-1997
			DE 6903079	T2	02-01-1998
			DE 477522	T3	15-11-1997
			EP 0477282	A1	01-04-1992
			ES 2103113	T3	01-10-1997
			JP 2928136	B2	02-08-1999
			JP 4504610	T	22-10-1992
			WO 903130	A1	27-10-1990
			AT 152921	T	15-05-1997
			AU 611182	B2	04-07-1991
			AU 230988	A	19-01-1989
			CA 1127410	A1	08-01-1994
			DE 385999	D1	19-05-1997
			DE 385999	T2	12-26-1997
			EP 0363440	A1	18-04-1990
			JP 2801875	T	15-11-1990
			JP 273775	B2	15-04-1998
			WO 8610991	A1	23-12-1988
US 5304212	A	19-04-1994	US 5263436	A	17-11-1992
			US 5176133	A1	08-01-1993
			US 5167219	A	01-10-1992
			US 5041152	A	12-08-1996
			US 5103617	A	02-04-1996
			AT 152921	T	15-05-1997
			AU 611182	B2	04-07-1991
			AU 230988	A	19-01-1989
			CA 1127410	A1	08-01-1994
			DE 385999	D1	19-05-1997
			DE 385999	T2	12-26-1997
			EP 0363440	A1	18-04-1990
			JP 2801875	T	15-11-1990
			JP 273775	B2	15-04-1998
			WO 8610991	A1	23-12-1988

Form PPS/ISA/STP (patent family member only)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Date of Application No.	
Publication No. (date)				PC/07 01/1067	
Publication No. (date)	Publication date	Publication No. (date)	Publication date	Publication No. (date)	Publication date
US 5304212	A	AT	162903 T	15-05-1997	
		AU	5946295 A	08-01-1991	
		AU	6474994 A	25-08-1994	
		CA	2042718 R1	18-10-1990	
		DE	69030729 E1	19-06-1997	
		DE	69030729 E2	02-01-1998	
		DC	477282 T3	18-10-1990	
		EF	0477282 A1	01-04-1992	
		ES	2180743 T3	01-10-1997	
		JP	2528036 E2	01-08-1999	
		JP	4506329 T	23-10-1998	
		MD	9015639 A1	27-12-1990	
US 5083858	A	28-01-1992	FR	2645971 A1	18-10-1990

Form PCT/ISRP (date 01/01/98)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),AU,CN,JP,KR,US

(74)代理人 100072051

弁理士 杉村 興作

(72)発明者 デボラ ジェイ スケーネ

イギリス国 サリー ジーユー2 7 エックスエイチ ギルドフォード (番地なし)

(72)発明者 ジョセフィン アレント

イギリス国 サリー ジーユー2 7 エックスエイチ ギルドフォード (番地なし)

(72)発明者 カヴィタ タバン

イギリス国 サリー ジーユー2 7 エックスエイチ ギルドフォード (番地なし)

(72)発明者 ヘリット イェー ファン デン

ベルト
オランダ国 5 6 5 6 アーアー アインドーフエン ブロフ ホルストラーン 6

(72)発明者 ベトラス イェー エム ファン

デル ブルフト
オランダ国 5 6 5 6 アーアー アインドーフエン ブロフ ホルストラーン 6

Fターム(参考) 4C082 PA06 PC10